Tópicos Selectos En Enfermedades Cardiovasculares

2000

TÓPICOS SELECTOS EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

2000

UNIDAD
CARDIOVASCULAR
Clínica Medellín

Primera edición, 2000

Coordinación Editorial:
William Uribe, MD.
Diego Velásquez, MD.
Diseño y Diagramación:
SHS Comunicación Visual
Preprensa Digital:
Zetta Colina
Impresión:
Editorial Colina
ISBN 958-33-1541-9
Medellín, Colombia

Índice:

Presentación

Para la medicina, y específicamente para la cardiología de Colombia, resulta estimulante y gratificante la realización anual de un evento científico de la categoría intelectual como el que nos presenta en esta nueva edición el grupo humano de la Unidad Cardiovascular Clínica Medellín.

Liderar presencia actuante y contribuir de manera eficaz y altamente eficiente en la consolidación de un merecido prestigio de nuestra medicina en el concierto latinoamericano, ha sido y es propósito fundamental de una excepcional generación de cardiólogos que combina magistralmente el rigor científico, la disciplina académica y la excelencia de la práctica médica de grupo, con la calidez en el enfoque individualizado del paciente como objetivo final de todo acto médico y con la posibilidad de trascender a los suyos con eventos de la más exquisita calidad docente como el que hoy nos ocupa.

No es fácil reunir en un libro las memorias de un encuentro científico. Mucho menos fácil lograr que se puedan editar con varios meses de antelación a su realización. Y casi imposible, poder consolidar un valioso documento que interprete de manera objetiva y confiable, un estado del arte en el enfoque diagnóstico y terapéutico de nuestra patología cardiovascular más prevalente y relevante.

Lo que tenemos en manos deja de ser síntesis o resumen de un elaborado programa sobre fisiopatología de la enfermedad cardiovascular, aspectos controversiales en diagnóstico y terapéutica médica (no invasivista e intervencionista y quirúrgica), para constituirse en texto de obligada lectura, frecuente consulta e indudable referencia. La profundidad conceptual y la definida solvencia con la que se enfocan todos y cada uno de los tópicos selectos de la enfermedad cardiovascular en este innumerable esfuerzo editorial, hacen de su estudio un saludable ejercicio intelectual y de su aprendizaje una fascinante experiencia.

Nos honramos en presidir la sobria ceremonia inaugural de este significativo y trascendente evento científico, nos congratulamos de manera entusiasta con el valioso grupo de cardiólogos que hoy nos hacen copartícipes de su experiencia y nos lamentamos también de las enormes dificultades de todo orden que han debido afrontar para poder llevar a feliz término un acto de FE en Colombia.

Adolfo Vera-Delgado, MD.
Presidente
SOCIEDAD COLOMBIANA DE CARDIOLOGIA

Los Autores

Dagnovar Aristizábal
Cardiólogo No Invasivo
Director Departamento Cardiología Preventiva
Unidad Cardiovascular Clínica Medellín

Rodrigo Botero
Internista
Director Médico
Clínica Medellín

Hernán Castro
Anestesiólogo Cardiovascular
Unidad Cardiovascular Clínica Medellín

Francisco Cuéllar
Internista Hematólogo
Universidad de Antioquia

Juan Andrés Delgado
Cardiólogo Intervencionista
H. U. S. V. P.

Julieta Duque
Internista Vascular
Laboratorio Vasculab
Clínica Medellín

Mauricio Duque
Cardiólogo Electrofisiólogo
Director Médico
Unidad Cardiovascular Clínica Medellín

Alvaro Escobar
Cardiólogo Intervencionista
Director General
Unidad Cardiovascular Clínica Medellín

Sergio Franco
Cirujano Cardiovascular y de Tórax
Unidad Cardiovascular Clínica Medellín

Nelson Giraldo
Cirujano Cardiovascular y de Tórax
Director Departamento
de Cirugía Cardiovascular y de Tórax
Unidad Cardiovascular Clínica Medellín

Luis Felipe Gómez
Internista Vascular
Director General Laboratorio Vasculab
Clínica Medellín

Marco A. González
Internista Intensivista
Director de Unidades de Cuidado Intensivo
Clínica Medellín

César Hernández
Cardiólogo Intervencionista
H. U. S. V. P.

Juan Luis Londoño
Medicina Nuclear
H. U. S. V. P.

Eduardo Medina
Cardiólogo Electrofisiólogo
Director Departamento
Sistema Nervioso Autónomo
Unidad Cardiovascular Clínica Medellín

Jairo Melo
Neumólogo Intensivista
Clínica Medellín

Juan Mesa
Cardiólogo Intervencionista
Director Científico
Unidad Cardiovascular Clínica Medellín

Gustavo Restrepo
Cardiólogo No Invasivo
Director Departamento
de Cardiología No Invasiva
Unidad Cardiovascular Clínica Medellín

Carlos E. Tenorio
Internista Cardiólogo
Residente Cardiología Intervencionista
Unidad Cardiovascular Clínica Medellín

William Uribe
Cardiólogo Electrofisiólogo
Unidad Cardiovascular Clínica Medellín

Carlos Vallejo
Anestesiólogo Cardiovascular
Unidad Cardiovascular Clínica Medellín

Diego Velásquez
Cardiólogo Intervencionista
Director Departamento
de Cardiología Intervencionista
Unidad Cardiovascular Clínica Medellín

Juan Fernando Vélez
Cirujano Cardiovascular y de Tórax
Fundación Cardioinfantil

Sebastián Vélez
Internista Cardiólogo
Clínica Soma, H. P. T. U.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA: AVANCES RECIENTES

Gustavo Restrepo, MD.

Introducción

La insuficiencia cardíaca es una causa muy importante de mortalidad y morbilidad cardiovascular. En la falla cardíaca, varios mecanismos compensatorios son activados incluyendo el sistema nervioso adrenérgico, el sistema renina angiotensina aldosterona y el sistema de las citokinas. En un corto período de tiempo, estos sistemas son capaces de restaurar la función cardiovascular hacia un rango homeostático normal, haciendo que el paciente permanezca asintomático. Sin embargo, con el transcurso del tiempo, la activación sostenida de estos sistemas conduce a daño progresivo del ventrículo, a mayor dilatación y remodelamiento de la cavidad y a mayor empeoramiento de la falla cardíaca.[1,2,3] Por qué esta transición hacia falla cardíaca se presenta y cómo exactamente esta transición ocurre, y si ella ocurre en todos los pacientes con disfunción ventricular izquierda, permanece aún desconocido y representa un tópico de investigación muy importante.

En los últimos años se han logrado avances notables en la fisiopatología de esta entidad. En esta revisión se discutirán las alteraciones fisiopatológicas más frecuentemente observadas en los pacientes con falla cardíaca. También se discutirán los posibles mecanismos implicados en su progresión.

Regulación del volumen de líquidos

La integridad de la circulación arterial, determinada por el gasto cardíaco y la resistencia arterial periférica, es el principal determinante de la excreción renal de sodio y agua. La disminución primaria del gasto cardíaco o la vasodilatación arterial resultan en la activación de reflejos neurohumorales que estimulan la retención de sodio y agua. Este mecanismo integrado, explica por qué el volumen plasmático y el volumen sanguíneo aumentan en pacientes con falla cardíaca.[4]

En condiciones normales, la excreción renal de agua y sodio normalmente va paralela a la ingesta de sodio y agua; sin embargo, en el paciente con falla cardíaca hay retención de sodio y agua, a pesar de existir un incremento del volumen de líquido intravascular.

Disminución del volumen de llenado arterial

Como se anotó anteriormente, la integridad de la circulación arterial, determinada por el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica, es el principal determinante de la excreción renal de sodio y agua. Varios *mecanorreceptores* en el circuito de alta presión circulatorio pueden sentir la disminución del volumen de llenado arterial lo cual induce a un incremento del flujo simpático proveniente del sistema nervioso central, a la activación del sistema renina angiotensina aldosterona y a la liberación no osmótica de la arginina vasopresina. Estos mecanorreceptores se encuentran en el ventrículo izquierdo, seno carotídeo, arco aórtico y arteriolas aferentes renales.[4]

En pacientes con falla cardíaca de alto gasto (beriberi, tirotoxicosis, cor anémico), la dismi-

nución del volumen de llenado arterial es secundaria a la vasodilatación, lo cual conduce a retención de sodio y agua.[4]

Sistema nervioso simpático

La disfunción ventricular produce un aumento mediado por barorreceptores en el tono simpático, lo cual se traduce en: 1. Aumento de la contractilidad miocárdica, 2. Taquicardia, 3. Vasoconstricción arterial (aumento de la postcarga) y 4. Venoconstricción (aumento de la precarga). Los receptores ß-adrenérgicos cardíacos son subregulados (receptores ß1 adrenérgicos) o presentan anormalidades funcionales.[5]

El incremento de la norepinefrina local y circulante es directamente tóxico para las células miocárdicas, por mecanismos de apoptosis o de sobrecarga de calcio. Pacientes que demuestran concentraciones plasmáticas de norepinefrina mayores de 800 pg por mililitro presentan una sobrevida a un año menor de 40 por ciento[6]. La muerte de los miocitos inducida por la norepinefrina puede ser prevenida por la administración de betabloqueadores no selectivos.

Anteriormente se consideraba la falla cardíaca como una contraindicación a la administración de ß-bloqueadores; sin embargo, hoy se consideran terapia estándar en el manejo de los pacientes con falla cardíaca crónica. En estudios clínicos randomizados, controlados con placebo, el carvedilol (un antagonista ß-adrenérgico no selectivo) y los antagonistas ß-adrenérgicos selectivos, bisoprolol y metoprolol, disminuyeron la morbilidad y mortalidad en pacientes con falla cardíaca.[3,5]

Sistema renina angiotensina aldosterona

La actividad del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) está aumentada en la mayoría de los pacientes con falla cardíaca. La angiotensina II aumenta la secreción de aldosterona y estimula la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal, induce vasoconstricción de las arteriolas renales aferentes y eferentes y estimula la contracción del mesangio glomerular (disminuye la superficie de filtración glomerular).

En pacientes con falla cardíaca la acción de la aldosterona es más persistente que en los sujetos normales. Por ejemplo, no se observa el fenómeno de escape observado en situaciones de hiperaldosteronismo primario, por lo cual persiste la retención de sodio en respuesta a la aldosterona.[4]

La aldosterona juega un papel importante en la fisiopatología de la falla cardíaca por inducir fibrosis perivascular y miocárdica, pérdida de potasio y magnesio, liberación de catecolaminas, disfunción endotelial y disminución de la distensibilidad vascular.[7]

El estudio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) en 1.663 pacientes con falla cardíaca, demostró una reducción de un 30% en el riesgo de muerte entre aquellos pacientes quienes recibían una dosis baja de espironolactona (dosis promedio 25 mg por día). También se demostró una reducción de un 35% en el número total de hospitalizaciones por falla cardíaca.[8]

Las drogas IECA son consideradas terapia de primera línea en pacientes con falla cardíaca. Estas drogas han mejorado la sobrevida en pacientes con falla cardíaca de todos los grados

de severidad, en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con o sin síntomas de falla cardíaca o después de infarto del miocardio.[3, 9] Disminuyen o retardan el proceso de remodelamiento ventricular post-infarto y reducen la incidencia de eventos isquémicos post-infarto. También son una de las medicaciones más efectivas en revertir la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Liberación no-osmótica de arginina vasopresina

En pacientes con falla cardíaca, se puede presentar una mayor retención de agua en comparación con la de sodio, lo cual se asocia con hiponatremia. La hiponatremia puede ser agravada por el incremento en la ingesta de agua asociado con el incremento de la sed (mediado posiblemente por angiotensina II) o por el incremento de los niveles de arginina vasopresina. La hipoosmolalidad, la cual inhibe la liberación de arginina vasopresina en sujetos normales, está asociada con concentraciones plasmáticas elevadas de arginina vasopresina en pacientes con falla cardíaca.[4] La arginina vasopresina causa disminución de la diuresis al activar los receptores V2 de la vasopresina en el túbulo colector. Esto conduce a diferentes señales intracelulares vía adenilciclasa, que se traducen en un incremento en la síntesis y translocación de canales para el transporte de agua (canales acuosos de aquaporin-2).

En pacientes con falla cardíaca, la activación de los receptores V1 de la vasopresina en el músculo liso aumenta la resistencia vascular sistémica y es posible que contribuya a la disfunción cardíaca.

Péptidos natriuréticos

El *péptido natriurético auricular (PNA)* está formado por una cadena peptídica de 28 aminoácidos, es sintetizado en las aurículas y en una menor extensión en los ventrículos y es liberado hacia la circulación cuando hay distensión auricular. Otra sustancia peptídica, el péptido natriurético tipo B *(péptido natriurético cerebral)* está formado por 32 aminoácidos, es sintetizado principalmente en los ventrículos y su liberación y concentración plasmática están aumentadas en pacientes con falla cardíaca.[4]

El PNA a nivel del glomérulo causa constricción arteriolar eferente y dilatación arteriolar aferente, lo cual aumenta la tasa de filtración glomerular. En el túbulo colector disminuye la reabsorción de sodio, aumentando la natriuresis. El PNA inhibe la secreción de renina y aldosterona. Los efectos del péptido natriurético cerebral a nivel renal y sobre la secreción de renina, son similares a los observados con el PNA. [4]

Los pacientes con falla cardíaca son resistentes al efecto natriurético de los péptidos natriuréticos administrados exógenamente. La resistencia parece ser debida a una disminución en la entrega de sodio al túbulo colector como resultado de la disminución en la tasa de filtración glomerular, o al incremento en la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal.

En pacientes con estados iniciales de falla cardíaca, el aumento en la secreción de los PNA y cerebrales puede atenuar o disminuir la

vasoconstricción renal y sistémica, la venoconstricción y la retención renal de sodio.

La infusión de péptido natriurético cerebral (péptido natriurético humano tipo b) en pacientes con falla cardíaca disminuye la presión de cuña capilar pulmonar y la resistencia vascular sistémica y aumenta el índice cardíaco.[10]

Hormonas endoteliales

La *prostaglandina E* y la *prostaciclina* son hormonas autocrinas vasodilatadoras, y provienen del ácido araquidónico. La angiotensina II, la norepinefrina y la estimulación de los nervios renales aumentan la síntesis de estas prostaglandinas vasodilatadoras, las cuales atenúan los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II, la norepinefrina y la arginina vasopresina. Las prostaglandinas contrarrestan la vasoconstricción renal inducida por estímulos hormonales en falla cardíaca.[4] Por ejemplo, en pacientes con falla cardíaca, la administración de antiinflamatorios no esteroideos (medicamentos que bloquean la ciclooxigenasa) puede inducir falla renal aguda.

El *óxido nítrico* es un vasodilatador más potente que las prostaglandinas. Las células endoteliales contienen una sintetasa de óxido nítrico constitutiva cuya actividad puede estar disminuida en falla cardíaca.[11] La disfunción endotelial, al disminuir la síntesis de óxido nítrico, no contrarresta efectivamente la acción vasoconstrictora de hormonas usualmente elevadas en falla cardíaca (angiotensina II, norepinefrina y arginina vasopresina).

La *endotelina* es uno de los péptidos vasoconstrictores más potentes que se conoce. Esta hormona parece contribuir más a la vasoconstricción renal y sistémica por mecanismos locales (autocrinos) que por acciones sistémicas. En pacientes con falla cardíaca severa (clase funcional III ó IV), las concentraciones elevadas de endotelina en el plasma están asociadas con mal pronóstico. [12]

Las concentraciones plasmáticas del *factor de necrosis tumoral (FNT)* (de la familia de las citokinas), están aumentadas en pacientes con falla cardíaca. Este factor deprime la función miocárdica, desacopla los receptores ß-adrenérgicos de la adenilciclasa e induce cardiomiopatía dilatada en modelos experimentales de falla cardíaca.[13] Actualmente se está evaluando la eficacia clínica del tratamiento con compuestos anticitokinas y productos contra el FNT (Etanercept), en pacientes con falla cardíaca.[13]

Progresión de la falla cardíaca

1. ¿Es el modelo neurohormonal suficiente para explicar la progresión de la falla cardíaca?

La activación de los sistemas neurohormonales previamente discutidos no explican completamente la progresión de la falla cardíaca. Por ejemplo, se ha observado atenuación o pérdida de la efectividad del antagonismo neurohormonal con la administración crónica de medicamentos que bloquean estos sistemas (IECA, betabloqueadores). Usualmente esta atenuación se presenta después de 6 meses de tratamiento. Varios mecanismos podrían explicar esta atenuación o pérdida del efecto: 1. Es posible que no se logre una inhibición completa del sistema renina angiotensina aldosterona o del sistema nervioso adrenérgico en falla cardí-

aca, debido a los efectos colaterales que podrían limitar la utilización de dosis óptimas de IECA o de ß-bloqueadores. 2. Pueden existir vías metabólicas alternas para las neurohormonas que no son antagonizadas por los medicamentos convencionales. Por ejemplo, los IECA no antagonizan la conversión de angiotensina I a angiotensina II dentro del miocardio por la Kinasa tisular. 3. Los medicamentos actualmente utilizados (IECA, betabloqueadores, espirinolactona), no antagonizan todos los sistemas biológicamente activos en falla cardíaca (endotelina y factor de necrosis tumoral) y 4. Es posible que en algún punto en el tiempo, la falla cardíaca progrese en forma independiente del estado neurohumoral del paciente.[14]

2. Remodelamiento del ventrículo izquierdo: ¿causa o consecuencia de la falla cardíaca?

Algunos investigadores sugieren que el remodelamiento del ventrículo izquierdo es la respuesta del corazón a la exposición crónica de los efectos tóxicos de la estimulación neurohumoral prolongada. Otros, sin embargo, sugieren que el remodelamiento ventricular contribuye en forma independiente a la progresión de la falla cardíaca. Posiblemente ambas situaciones se presentan en la historia natural de la falla cardíaca.

El proceso de remodelamiento implica cambios complejos en las diferentes estructuras cardíacas.[14]

1. Alteraciones en la biología del miocito:

Desacoplamiento del proceso de excitación-contracción, desensibilización de los receptores ß-adrenérgicos, hipertrofia, miocitolisis, cambios en las proteínas del citoesqueleto,

2. Cambios miocárdicos:

Pérdida de miocitos, necrosis, apoptosis, alteraciones en la matriz extracelular, degradación de la matriz, fibrosis y

3. Alteraciones en la geometría de la cámara ventricular izquierda:

Dilatación, aumento de la esfericidad y adelgazamiento de la pared ventricular e insuficiencia valvular mitral.

3. Remodelamiento del ventrículo izquierdo como blanco terapéutico en falla cardíaca

Es posible retardar y posiblemente regresar el remodelamiento ventricular en algunos pacientes. El método tal vez más efectivo es la implantación de dispositivos de asistencia ventricular izquierda en pacientes con cardiomiopatía dilatada (aumentan el grosor de la pared y disminuyen el volumen ventricular). El tratamiento médico detiene o revierte el remodelamiento ventricular en algunos pacientes. Por ejemplo, los IECA y los ß-bloqueadores previenen una mayor dilatación del ventrículo izquierdo, disminuyen los volúmenes ventriculares y mejoran la función sistólica.[14,15]

Conclusiones

En los últimos años se han logrado avances notables en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Los mecanismos compensatorios de vasoconstricción sistémica y activación neurohormonal son contraproducentes a largo término. El conocimiento profundo de la fisiopatología ha permitido elaborar nuevas estrategias de tratamiento para contrarrestar el aumento de la actividad neurohumoral vasoconstrictora

renal y sistémica. La utilización de medicamentos que bloquean estos sistemas neurohumorales y que retardan o detienen el proceso de remodelamiento ventricular (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueadores,espirinolactona) ha demostrado un impacto significativo al mejorar la sobrevida y disminuir el número de hospitalizaciones en los pacientes con falla cardíaca.

Bibliografía

1. *Restrepo MG. Evolución del Síndrome de Insuficiencia Cardíaca: Lo Que Fue Ayer y Lo Que Es Hoy. Revista Colombiana de Cardiología 1996; 5: 21-24.*
2. *JJ Hunter, KR Chien. Signaling Pathways for Cardiac Hypertrophy and Failure. N Eng J Med 1999: 341: 1276-83.*
3. *Packer M, Cohn JN. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure.Am J Cardiol 1999; 83: 1A-38A.*
4. *RW Schrier, WT Abraham. Hormones and Hemodynamics in Heart Failure. N Engl J Med 1999; 341:577-86.*
5. *Bristow MR. b-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation 2000; 101: 558-569.*
6. *Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, y col. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1984;311:819-23.*
7. *Ferrari R. The harmful effects of aldosterone in heart failure. Eur Heart J 2000; 2 (Suppl A): A6-A12.*
8. *Pitt B. The effect of spirinolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-17.*
9. *Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Circulation 1998; 97: 1411-20*
10. *Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP y col. Sustained Hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in Heart failure: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. J Am Coll Cardiol 1999;34:155-62.*
11. *Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med 1993; 329: 2002-12.*
12. *Pacher R, Stanek B, Hulsmann M y col. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 633-41.*
13. *Feldman AM, Combes A, Wagner D y col. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 537-44.*
14. *ML Douglas. Mechanisms and Models in Heart Failure: A Combinatorial Approach. Circulation 1999; 100: 999-1008*
15. *Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-Concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 569-82.*

SÍNDROMES ISQUÉMICOS AGUDOS: AVANCES RECIENTES EN SU FISIOPATOLOGÍA

Juan Mesa, MD.

Durante los últimos años el conocimiento de la fisopatología de los síndromes isquémicos agudos se ha desarrollado considerablemente. Estos síndromes son la representación clínica de una serie de eventos bioquímicos y patológicos que se desarrollan en el interior de las placas ateroescleróticas, y pueden evolucionar de una manera rápida desde un cuadro estable hacia uno inestable, debido al incremento en la actividad del centro ateromatoso. La trombosis arterial asociada a la placa ateromatosa es la causa de estos síndromes coronarios agudos y representa una respuesta a la inflamación y al daño vascular localizado. En la mayoría de las situaciones el fenómeno de trombosis no puede ser regulado, produciendo una oclusión arterial que lleva a hipoperfusión distal con isquemia e infarto del miocardio.

Antes de analizar el proceso fisiopatológico de los síndromes coronarios agudos, se describirá la fisiología normal de los vasos sanguíneos. Entre las funciones más importantes del endotelio están la respuesta vasomotora normal y la resistencia a la formación de trombos. En este endotelio existen unas células que son fisiológica y metabólicamente activas y que ayudan a la regulación del flujo sanguíneo. Estas células están distribuidas en una sola capa de una forma lineal. Tienen tres superficies: La primera es la superficie luminal o no trombogénica, la cual provee las propiedades de resistencia a la formación de trombos; aporta una capa cargada negativamente que repele las células sanguíneas circulantes. La superficie subluminal se adhiere al tejido conectivo dentro de la zona subendotelial. Posee unos procesos pequeños que penetran las capas internas, formando uniones mioendoteliales con células musculares lisas adyacentes. La superficie cohesiva une las células adyacentes por medio de uniones celulares. Las propiedades tromborresistentes del endotelio evitan la iniciación y el desarrollo de los trombos patológicos, es decir, los que no se requieren para una regulación hemostática. Para que existan estas propiedades el endotelio sintetiza y secreta, así como regula, los componentes del tejido conectivo; es así como libera vasodilatadores, vasoconstrictores, anticoagulantes, procoagulantes, proteínas fribinolíticas y prostanoides.

Existen varias sustancias producidas por las células del endotelio, entre ellas la prostaciclina (PGI 2), que es una sustancia vasodilatadora muy potente liberada localmente en respuesta a algunos mediadores bioquímicos y mecánicos; inhibe además la agregación plaquetaria, incrementa el metabolismo de las células lisas, suprime el metabolismo lipídico entre los macrófagos e inhibe la liberación de factores de crecimiento, lo que limita la respuesta proliferativa secundaria a las fuerzas de estrés intravascular. El óxido nítrico, conocido como factor relajante derivado del endotelio, relaja las células musculares lisas incrementando el GMP cíclico intracelular. Es liberado localmente en respuesta a varios mediadores bioquímicos incluyendo la trombina, la bradiquinina, el tromboxano A2, la histamina, los nucleótidos de adenina, las fuerzas de estrés y las plaquetas. Además de estas propiedades vasoactivas, el óxido nítrico es un potente inhi-

bidor de la agregación y la adhesión plaquetarias. La prostaciclina y el óxido nítrico parecen tener un papel antiagregante sinergístico. Los activadores del plasminógeno son sintetizados y liberados en el endotelio vascular y son capaces de convertir el plasminógeno en plasmina, una enzima que proteolíticamente degrada la fibrina y el fibrinógeno. El activador del plasminógeno tisular (TPA) y el activador del plasminógeno del tipo urokinasa generan plasmina localmente. Es así como la fibrinolisis está limitada a un segmento localizado. Existen varios estímulos para la liberación de los activadores del plasminógeno tisular como la epinefrina, la trombina, la heparina, la interleukina-1, la oclusión venosa, las plaquetas y la vasopresina. Marcun[1] demostró que las células endoteliales son capaces de sintetizar moléculas tipo heparina con propiedades anticoagulantes. Es así como la resistencia a la formación de trombo en los vasos está mediada por lo menos en parte a través de una interacción de las sustancias tipo heparina con la antitrombina III y el cofactor II de la heparina, que aceleran la neutralización de las proteínas hemostáticas procoagulantes. El cofactor II de la heparina es un potente inhibidor de la trombina, y es secretado por el hígado hacia la circulación; a diferencia de la antitrombina III se incrementa predominantemente por el dermatán sulfato. En vivo, la inhibición de la trombina por el cofactor II de la heparina parece ser mediada por una interacción del dermatán sulfato y la pared del vaso, predominantemente en la matriz extracelular. La antitrombina III es una glicoproteína plasmática que es capaz de neutralizar la trombina de la circulación, y los factores IXa, Xa, XIa y XIIa por uniones covalentes en los sitios activos. Este es uno de los componentes más importantes de las propiedades tromborresistentes del endotelio vascular. La proteína C es sintetizada en el hígado y secretada hacia la circulación. Actúa como un anticoagulante importante en su forma de proteína C activada, destruyendo preferiblemente las formas activadas de factor V y factor VIII. La proteína S apoya la función anticoagulante de la proteína C activada, promoviendo su interacción con los factores Va y VIIIa. Debido a que la proteína S incrementa la inactivación del factor Va mediada por la proteína C activada, se ha propuesto la existencia de un efecto anticoagulante independiente de la proteína C. Es así como la proteína S es capaz de inhibir el complejo protombinasa y el complejo intrínseco tenaza. La proteína S también puede interactuar directamente con el factor Va y con el factor VIIIa. Tanto la proteína C como la proteína S están unidas a la superficie endotelial vascular. La trombomodulina, una proteína de membrana integral localizada en la superficie luminal de la mayoría de las células endoteliales, forma un complejo 1:1 con la trombina. En este complejo, la trombina activa la proteína C al mismo tiempo que la trombina es neutralizada. El inhibidor-1 de la vía del factor tisular está localizado en la superficie endotelial. Actúa contra la acción combinada de la tromboplastina tisular (factor tisular) y el factor VII en presencia del factor Xa. El mecanismo propuesto para la inhibición del compuesto factor tisular- factor Xa, compromete la formación de un complejo cuaternario con el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y factor X, en una reacción de dos pasos:

El factor Xa generado por el factor tisular-factor X activado, se une reversiblemente con el TFPI. Es así, como el TFPI evita que se active la cascada de la coagulación desde el complejo protrombinasa. Sin embargo, se ha reconocido que el TFPI inhibe la cascada de la coagulación intrínseca, apoyando el papel del factor tisular en el factor VIIIa y la coagulación mediada por el factor IX. La presencia de glicosaminoglicanos incluyendo la heparina, el heparán sulfato y el dextrán sulfato, incrementan la actividad del inhibidor de la vía del factor tisular. El inhibidor-2 de la vía del factor tisular es un segundo TFPI que se ha identificado recientemente. Se encuentra en las células endoteliales de la vena umbilical humana y la placenta, y se ha demostrado que inhibe el factor VIIa, la calicreína, el factor XIa y la activación del factor X por el factor IXa. Este no inactiva de una manera independiente el factor Xa o la trombina. La anexina V hace parte de una familia de proteínas no glicosiladas que se unen a los fosfolípidos cargados negativamente, incluyendo la fosfatidilserina y la fosfatidil etanolamina. La anexina V es una de las trece anexinas identificadas, y está reconocida como un anticoagulante de superficie endotelial potente debido a su capacidad para desplazar los factores de coagulación dependiente de fosfolípidos. También tiene la capacidad de reducir la adhesión plaquetaria.

En los síndromes isquémicos agudos, clásicamente se puede producir una alteración de la función de las células endoteliales, relacionada al proceso básico de ateroesclerosis. Esta disfunción de las células endoteliales puede alterar las propiedades de resistencia normal a la formación de trombos. La alteración más común asociada a un deterioro de esta resistencia a la trombosis, es la ateroesclerosis. El proceso ateroesclerótico, aunque en múltiples ocasiones se diagnostica como un proceso focal por angiografía, es en términos generales un proceso difuso que compromete en forma primordial la íntima con su endotelio, la membrana basal y las células miointimales.

Existen algunos procesos que fisiológicamente vasodilatan las arterias coronarias, tales como la acetilcolina y el ejercicio físico. Paradójicamente, las arterias coronarias ateroescleróticas responden con vasoconstricción cuando son expuestas a la acetilcolina. Si los vasos epicárdicos no se vasodilatan, no hay un incremento fisiológico en el flujo sanguíneo coronario y por lo tanto hay exposición excesiva de la superficie endotelial a las fuerzas de estrés. En estudios recientes, se ha demostrado que la hipercolesterolemia en sí misma puede afectar de una manera adversa la función de la célula endotelial, aun antes del desarrollo de ateroesclerosis. Aunque este endotelio esté morfológicamente intacto, al existir áreas de ateroesclerosis intimal no se produce óxido nítrico de una manera normal.[2] La hipercolesterolemia ha demostrado que deteriora la relajación vascular dependiente del endotelio en los vasos coronarios de resistencia, los que son responsables de la regulación de la perfusión miocárdica.[3] Las células endoteliales vasculares juegan un papel muy importante en la regulación de los procesos de coagulación vascular localizados. Así mismo, pueden promover la formación de trombos después de que se presenta un daño vascular. El endotelio dete-

riorado puede perder su habilidad de mantener la resistencia a la formación de trombos, y puede promover un proceso de trombosis patológica. Por lo tanto puede desarrollarse la conformación de una vía completa de coagulación en la superfice endotelial de los vasos ateroescleróticos. También se ha demostrado cómo el deterioro de la actividad fibrinolítica local puede evitar que se produzca la disolución del coágulo. Durante los estadios más tempranos de la ateroesclerosis coronaria, se ha observado una disminución de la dilatación dependiente del endotelio y de la microvasculatura, la cual puede disminuir el flujo sanguíneo epicárdico.[4] Como se ha mencionado, el endotelio vascular disfuncionante puede llegar a ser directamente protrombótico. Después de que se presenta una alteración vascular, las células endoteliales amplifican la respuesta coagulante a través de la síntesis y de la expresión de los factores VIII, IX y X.[5] También se ha demostrado cómo un endotelio anormal puede producir factor tisular, deteriorando la actividad fibrinolítica y disminuyendo la efectividad de la vía anticoagulante mediada por la proteína C activada, probablemente debido a un deterioro de las interacciones entre trombomodulina y trombina en la superficie endotelial.

Normalmente existe una respuesta endotelial al estímulo trombótico. La resistencia a la formación del trombo está definida como una respuesta apropiada al estímulo, lo cual evita el crecimiento de éste. En condiciones patológicas, las células endoteliales pierden su capacidad para sintetizar y secretar las proteínas que son capaces de inhibir las plaquetas y las proteínas de la coagulación. En condiciones normales, la trombina estimula la vasoconstricción mediada por las plaquetas, efecto producido por la liberación de tromboxano A2; ésta es evitada por la liberación simultánea de prostaciclina inducida por la trombina y el óxido nítrico de las células endoteliales. En los vasos ateroescleróticos, la respuesta a la trombina es prácticamente una acción vasoconstrictora y trombogénica.

Los síndromes coronarios agudos se presentan usualmente en pacientes que tienen ateroesclerosis coronaria. La secuencia patológica de eventos se inicia con las estrías grasas, seguidas por un proceso de maduración de la placa, que lleva a una transición progresiva de diferentes estados que se asocian a la trombosis intravascular. Es importante reconocer que la progresión de la ateroesclerosis coronaria evoluciona de una manera diferente, dependiendo de los factores de riesgo. Hoy en día puede reconocerse que la placa ateroesclerótica y sus componentes celulares son un sustrato ideal para la formación de trombo, representando el estado protrombótico más común. Clásicamente se observan varios pasos en el crecimiento de esta anatomía endotelial anormal con una biología celular característica. En los estudios experimentales se han identificado unos puntos específicos para el desarrollo de ateroesclerosis espontánea o inducida por dieta, sitios que pueden ser identificados antes de que progrese la placa. En estas áreas se puede demostrar un incremento en la permeabilidad endotelial para la acumulación de proteínas plasmáticas como la albúmina, el fibrinógeno y las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Estas áreas tienen la propiedad de

reclutar monocitos, acumulándolos en el espacio subendotelial, proceso que se acelera en la presencia de dislipidemia. Hasta ahora, se han identificado por lo menos dos procesos muy importantes en la iniciación de la ateroesclerosis: 1. Un incremento en el paso de proteínas plasmáticas incluyendo las LDL, que pueden acumularse en el espacio subendotelial rico en proteoglicanos. 2. El reclutamiento preferencial de monocitos en la íntima, proceso que se aumenta en las dislipidemias. Por lo tanto, este proceso inicial compromete dos mecanismos como son monocitos o macrófagos y las LDL. El reclutamiento de los monocitos en el espacio intimal parece ser mediado por un incremento en la generación de reactantes químicos como proteínas -1 quimiorreactantes de monocitos (MCP -1), un péptido que es sintetizado y secretado por las células endoteliales y por el músculo liso arterial. La producción de MCP -1 también es estimulada por el LDL oxidado, que posee una propiedad quimiotáctica.

El desarrollo y crecimiento de la placa ateroesclerótica empieza a presentarse después que los monocitos activados se unen al endotelio morfológicamente intacto pero disfuncionante. Se observa una migración dirigida de monocitos a través del endotelio al espacio subendotelial donde se diferencian. Este fenómeno de activación y diferenciación de los monocitos juega un papel muy importante en la ateroesclerosis, particularmente en lo que se refiere al remodelamiento y progresión de la placa.

La modificación química del LDL, produce su captación muy ávida por los monocitos ahora considerados macrófagos y la transformación subsecuente a células espumosas. El receptor específico responsable de la captación de LDL modificada ya no es capaz de contrarregular, y produce una acumulación intracelular de LDL. Cuando el influjo de partículas de LDL excede la capacidad del macrófago para removerlas del espacio intracelular, entonces las partículas de LDL oxidadas se acumulan en la íntima de la pared arterial. Estas partículas son citotóxicas, causando tanto lesión como muerte de las células endoteliales, de las células musculares lisas y de los macrófagos. El resultado neto es una disrupción de las células espumosas derivadas de los macrófagos frágiles, llevando a una liberación del lípido intracelular hacia el compartimiento extracelular de la íntima; esta secuencia de eventos es la que lleva al origen del centro de la placa aterosclerótica, rico en ésteres de colesterol. [6]

La liberación de los lípidos de las células espumosas al compartimiento extracelular, induce una segunda cascada de respuestas inflamatorias dentro de la íntima vascular. Los macrófagos, los linfocitos y las células gigantes multinucleadas empiezan a rodear y a invadir los lípidos extracelulares. Además de los lípidos provenientes de las células espumosas, existen otros mecanismos que producen formación de depósitos de lípidos extracelulares. Se ha demostrado cómo las LDL se agregan y luego se fusionan con otras móleculas de la misma en el espacio extracelular, para formar depósitos lipídicos. Las células vecinas, que penetran el centro ateroesclerótico, participan como se ha mencionado en el depósito o remoción del centro lipídico y pueden ser influenciadas por la acumulación de lípidos y proteínas. Se han

encontrado componentes del complemento en el centro lipídico, y es así como se han generado respuestas tóxicas quimiotácticas por activación del complemento. Algunos marcadores antigénicos de la activación del complemento, incluyendo C3D y la terminal C5B-9, se han encontrado en el centro ateroesclerótico; esta última se ha detectado también en las vesículas ricas en colesterol del subendotelio.

Clásicamente, la enfermedad coronaria ateroesclerótica se manifiesta de una manera estable. La expresión clínica al romperse la placa está determinada por eventos patológicos que llevan a la trombosis coronaria. Se ha determinado que las placas ateroescleróticas tienen una tendencia a su ruptura y que existen componentes que al ser expuestos llevan al proceso de trombogenicidad. Hay algunas características morfológicas de las placas que determinan su predisposición a la ruptura; en estudios de patología de muestras obtenidas por aterectomía direccional se ha demostrado que las placas ateroescleróticas que se asocian a trombosis intraluminal son ricas en lípidos extracelulares, y que el centro lipídico de estas placas vulnerables ocupa una gran proporción del volumen de la placa. Sumado a este centro lipídico, las placas vulnerables tienen como característica una capa fibrosa delgada y una densidad alta de macrófagos.[7] El centro lipídico de una placa ateroesclerótica está cubierto en su lado luminal por una cápsula fibrosa. Debido a que éste contiene una cantidad sustancial de un substrato protrombótico, la cápsula fibrosa, que separa el centro de la placa de los componentes sanguíneos circulantes, determina la estabilidad general de la placa. La matriz extracelular de la cápsula fibrosa contiene colágeno tipo 1, colágeno tipo 3 y elastina secretados por la células musculares lisas. Esta matriz extracelular determina la integridad de la cápsula. Es importante anotar que el espesor de la cápsula fibrosa parece estar relacionado con la actividad de las células musculares lisas y macrófagos, y particularmente con la producción de metaloproteinasas que degradan el tejido conectivo. Las metaloproteinasas de la matriz son parte de una familia de enzimas que incluyen colagenasas, gelatinasas y elastasas y requieren activación de unos precursores proenzimáticos para desarrollar la actividad enzimática. Bajo condiciones normales, los inhibidores tisulares mantienen estas enzimas inactivas; sin embargo, la exposición de las células musculares lisas a las citoquinas IL-1 y al factor de necrosis tumoral (TNF-I) causa una inducción de la colagenasa intersticial. Los macrófagos expuestos a las citoquinas inflamatorias también estimulan la producción de las enzimas que degradan la matriz.[8, 9] Las placas ateroescleróticas presentan en sus sitios de mayor estrés el doble de la expresión de la metaloproteinasa de la matriz que las regiones que tienen menor estrés. Esta sobreexpresión en las placas vulnerables está asociada a un incremento significativo en el estrés circunferencial. La degradación y debilitamiento de la matriz de colágeno extracelular en los puntos críticos con estrés más alto, puede jugar un papel muy importante en la patogénesis de la ruptura de la placa. El espesor de la cápsula fibrosa puede ser mantenido por el proceso de reparación local, a partir de la síntesis de colágeno mediado por células

musculares lisas; sin embargo, el interferón gama, una citoquina inflamatoria que se encuentra dentro de las placas ateroescleróticas, disminuye la capacidad de las células musculares lisas para expresar el gen del colágeno. Debido a que únicamente los linfocitos T pueden elaborar interferón gama, se ha sugerido que la estimulación inmunológica dentro de la placa ateroesclerótica lleva a la producción de interferón gama desde las células T que subsecuentemente inhiben la síntesis de colágeno en regiones vulnerables de la cápsula fibrosa. El interferón gama puede también contribuir a la apoptosis y por lo tanto puede llegar a ser un factor bioquímico determinante de la vulnerabilidad de la placa.

La observación reciente según la cual los mastocitos pueden estar comprometidos en el desarrollo de los macrófagos-células espumosas, ha hecho que surja la pregunta sobre su papel en la ruptura de la placa ateroesclerótica. Los mastocitos contienen enzimas proteolíticas y proteoglicanos incluyendo quimasa y triptasa. En las arterias coronarias normales, los mastocitos representan el 0,1% de todas las células nucleadas. Sin embargo, dentro de la cápsula fibrosa, el centro lipídico y los bordes de las regiones de las lesiones ateromatosas, estas células están presentes de una manera más densa. Estas células se pueden degradar como un signo de activación en la región del hombro de la placa lo que puede contribuir a una degradación de la matriz y a una ruptura de la placa en los síndromes coronarios agudos. Existen varios mecanismos por los cuales una placa ateroesclerótica puede presentar disrupción. La superficie arterial coronaria está constantemente expuesta a la influencia dinámica de la sangre que crea unas fuerzas de estrés. En los vasos ateroescleróticos el lumen está reducido y hay incremento en la velocidad de flujo. Esto produce un incremento en las fuerzas de estrés. La ateroesclerosis se desarrolla de una manera característica en segmentos del árbol arterial coronario que tienen bajo flujo y baja fuerza de estrés.[10] Estas fuerzas de estrés bajas también pueden contribuir inicialmente a deteriorar la vasorreactividad y resistencia a la trombosis, debido a una reducción en el estímulo local de la prostaglandina y el óxido nítrico.

También es importante anotar que el flujo turbulento es capaz de deteriorar la función celular endotelial.[11] Normalmente la disrupción ocurre más frecuentemente en sitios donde hay una fuerza de estrés alta. Además se ha definido que la apertura de la placa ocurre cuando las fuerzas que actúan directamente sobre ella exceden su fuerza tensil. Los vasos ateroescleróticos con una íntima engrosada y un diámetro interno disminuido mantienen una tensión de la pared relativamente baja. Esto puede explicar el por qué la ruptura de las placas es más probable que ocurra en vasos que tienen lesiones menos severas. Hoy en día se ha demostrado que existen algunos eventos disparadores del fenómeno de la ruptura de la placa; estos tienen un impacto menor cuando actúan en ausencia de una placa vulnerable. Dentro de estos factores se incluyen las catecolaminas plasmáticas, el incremento de la presión sanguínea, el ejercicio, el estrés emocional, los cambios en la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica, el vasoespamo coronario y

las fuerzas hemodinámicas.[12] Actualmente se están desarrollando varias intervenciones que ayudan a la prevención de la ruptura de la placa, como las estrategias que disminuyen los lípidos, el uso de antioxidantes, de agentes antiinflamatorios, de agentes inhibidores de los macrófagos y sus proteínas secretadas y la terapia génica; estas estrategias pueden ser usadas individual o concomitantemente para cambiar la composición de la placa, haciendo que esté menos predispuesta a la ruptura. Los agentes beta bloqueadores y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pueden potencialmente reducir las fuerzas intrínsecas capaces de producir este daño.

Trombogenicidad de los componentes celulares de la placa ateroesclerótica

Los diferentes estudios patológicos realizados en pacientes que experimentan un episodio de isquemia aguda del miocardio, demuestran la presencia de un trombo intraluminal anclado a una placa ateroesclerótica que ha presentado ruptura. La capacidad trombogénica de las placas ateroescleróticas ha sido clásicamente atribuida al colágeno, los ácidos grasos y los fosfolípidos. Fuster y sus colegas,[13] han demostrado que el mayor estímulo trombogénico es el centro ateromatoso, desarrollando éste seis veces más agregados y producción de trombo que otros sustratos como la matriz rica en células espumosas, la matriz rica en colágeno y la matriz pobre en colágeno. Existe evidencia cada vez mayor de que el factor tisular es el mediador trombogénico predominante en el centro ateromatoso.

Desarrollo de la trombosis intravascular

En condiciones fisiológicas, los componentes sanguíneos no interactúan con un endotelio vascular intacto. La exposición de la sangre circulante a una superficie que tiene disrupción o disfunción inicia una serie de pasos que llevan al depósito rápido de plaquetas, eritrocitos, leucocitos y fibrina insoluble, lo cual ocasiona un bloqueo al flujo sanguíneo. En la mayoría de las situaciones, la trombosis intraarterial está compuesta de plaquetas y fibrina lo cual constituye el trombo blanco. Por otro lado, la trombosis venosa está compuesta de una red de eritrocitos, leucocitos y fibrina, lo cual constituye el trombo rojo. El proceso de trombosis vascular, particularmente en el lecho arterial, es dinámico con formación y disolución de un coágulo ocurriendo prácticamente al mismo tiempo. La extensión de la trombosis es por lo tanto un resultado del balance que se produzca entre la formación de trombo y su disolución. Si el estímulo local excede los mecanismos tromborresistentes del vaso, entonces se desarrolla una trombosis in situ. Si por otro lado, el estímulo hacia la trombosis no es muy intenso y las defensas intrínsecas están intactas, la formación del coágulo puede no tener importancia clínica. En algunas circunstancias, los factores sistémicos contribuyen a magnificar los factores protrombóticos locales, desviando el balance hacia la trombosis. Durante el fenómeno de trombosis intravascular existen algunos pasos que son muy importantes en la manifestación de los síndromes isquémicos agudos. El primero de ellos es la agregación plaquetaria. Las plaquetas se adhieren a las superficies que tienen un endo-

telio con disrupción. Éstas, al activarse, producen un reclutamiento subsecuente para formar una masa plaquetaria que puede crecer rápidamente. Bajo condiciones fisiológicas, esto representa el paso inicial en la hemostasis. Sin embargo, en el proceso de trombosis patológica la adherencia plaquetaria inicia un proceso que puede ser tan extenso que produzca un compromiso circulatorio. El proceso de adhesividad plaquetaria puede comprometer incialmente la adherencia plaquetaria al colágeno o a las proteínas adhesivas de la superficie expuesta, la activación plaquetaria, la expresión de los receptores plaquetarios para proteínas adhesivas, la agregación plaquetaria y por último, el reclutamiento plaquetario mediado por la trombina, el tromboxano A2 y el ADP.

La trombina es generada rápidamente en respuesta a la alteración vascular. Ella juega un papel muy importante en el reclutamiento plaquetario y en la formación de una red de fibrina insoluble. El proceso trombótico es localizado, amplificado y modulado por una serie de reacciones bioquímicas debido a la unión reversible de las proteínas circulantes (factores de coagulación) a las células vasculares dañadas y al tejido conectivo. Estos eventos llevan al ensamblaje de unos complejos enzimáticos que incrementan las concentraciones locales de material procoagulante. De esta manera, un estímulo pequeño puede ser grandemente amplificado hasta la formación de un trombo. La formación de fibrina es la fase final en la formación de éste. Esta fase final compromete la generación de una red de fibrina estable que provee un soporte estructural para los elementos celulares de la sangre circulante. En este proceso tan importante, la trombina desdobla el fibrinopéptido A y el fibrinopéptido B, para formar monómeros de fibrina. Luego se termina con una unión covalente con el factor XIII para formar una red de fibrina madura (trombo maduro).

Existen algunas diferencias en la patología de los síndromes coronarios agudos. Normalmente existe una diferencia en el grado y composición del trombo asociado. Los estudios de angioscopia han demostrado que en la angina inestable frecuentemente se observa un trombo no oclusivo, blanco grisáceo; en el infarto agudo del miocardio se observa un trombo rojo, oclusivo. Estas características sugieren que la angina inestable es un fenómeno mediado por plaquetas y que por el contrario, el infarto agudo del miocardio es un fenómeno predominantemente mediado por fibrina. La extensión y la profundidad de la ruptura de la placa es menor en la angina inestable comparada con el infarto agudo del miocardio.

Biología molecular, bioquímica y trombosis arterial

Factor tisular

La respuesta hemostática inicial secundaria al daño de la pared del vaso, es en general un evento a corto plazo que precede a un proceso más prolongado de reparación vascular. Poco después de que ocurra el daño tisular, inclusive luego de un trauma superficial del endotelio, se puede detectar actividad semejante a la de la trombina aun después de semanas de dicho evento.[14, 15] En los especímenes de aterectomía

obtenidos de arterias carótidas humanas, se han detectado factor tisular y antígenos en los macrófagos, en las células intimales y en la matriz extracelular.[16] Los pacientes con angina inestable presentan altas concentraciones de factor tisular antigénico en muestras obtenidas por aterectomía coronaria,[17] y se ha sugerido que esta proteína procoagulante tan potente encontrada en el centro lipídico puede ser liberada de los macrófagos durante la muerte celular.[18] El factor tisular sirve como receptor y cofactor esencial para los factores de coagulación XII y XIIa. El complejo biomolecular de factor tisular XIII-XIIa activa los factores IX y X, produciendo generación de trombina.

Trombina y el receptor de la trombina

La trombina es una proteasa del suero generada en los sitios de daño vascular. Es un activador plaquetario potente y posee una variedad de acciones en las células inflamatorias, en el endotelio vascular y en las células musculares lisas. La actividad de la trombina asociada a la pared arterial se expresa después de la angioplastia coronaria, y se ha visto que la trombina unida a la matriz extracelular endotelial es funcionalmente activa, localizada, y protegida de la inactivación por inhibidores circulantes. Las funciones activadoras celulares de la trombina contribuyen a las respuestas hemostáticas, inflamatorias, proliferativas y reparadoras de las paredes de los vasos lesionados. En el ateroma humano, se expresan receptores de la trombina en regiones ricas en macrófagos y células musculares lisas. La generación local de trombina en áreas de endotelio disfuncionante o en placas ateroescleróticas fisuradas activa las células circundantes, contribuyendo por lo tanto al crecimiento de la placa, a la inflamación y a la trombosis.

Monocitos

Como fue discutido previamente, las interacciones entre las células endoteliales y los monocitos se han implicado en la formación de la ateroesclerosis temprana. Las células endoteliales cultivadas, expuestas a los monocitos, liberan menos óxido nítrico, y las citoquinas derivadas de los monocitos como la interleuquina -1 y el factor de necrosis tumoral (TNF -I), contrarregulan la sintetasa del óxido nítrico. En general, la adhesión de los monocitos y sus productos secretorios a las células endoteliales disminuyen los niveles constantes de sintetasa del óxido nítrico, un evento asociado a una liberación atenuada del óxido nítrico biológicamente activo. La supresión observada depende de la concentración de los monocitos y es dependiente del tiempo. El óxido nítrico se genera en condiciones basales por las células endoteliales vasculares, y su liberación continua es importante para mantener la vasorreactividad normal y la resistencia a la formación de trombo, debido a su efecto vasodilatador potente y a su efecto inhibidor plaquetario. La actividad procoagulante basada en el factor tisular se ha demostrado in vitro. Los monocitos exhiben una respuesta coagulante a una variedad de estímulos, incluyendo la IL-1 y activados.[19] Los macrófagos derivados de las placas ateromatosas humanas también expresan una actividad procoagulante. La activación de la coagulación es un componente importante en la respuesta inflamatoria. Después de la exposición in vitro

a estímulos inmunes o no inmunes, los monocitos expresan factor tisular en su superficie. Los monocitos de pacientes con angina inestable expresan una actividad procoagulante significativa; sin embargo, ellos deben unirse a los linfocitos. Solamente los linfocitos activados pueden estimular la actividad procoagulante de los monocitos. La interacción entre los linfocitos y los monocitos está directamente influenciada por la expresión de los receptores de adhesión de superficie que está incrementada en los pacientes que tienen síndromes coronarios agudos.[20]

Moléculas de adhesión celular

En los estados fisiológicos y patológicos, los receptores de superficie celular median la adhesión de las células (células endoteliales, monocitos, linfocitos, neutrófilos, células musculares lisas y plaquetas) a otro componente estructural de la matriz extracelular. Hasta la fecha se han descrito seis familias de moléculas de adhesión celular: integrinas, selectinas, inmunoglobulinas, moléculas de adhesión, proteoglicanos y musinas. Las integrinas están constituidas por una familia de proteínas transmembrana, compuestas de subunidades alfa y beta. Estas integrinas se han agrupado de acuerdo con su composición; incluyen varias combinaciones de subunidades alfa unidas con una subunidad beta. La mayoría de las integrinas que unen las moléculas de la matriz reconocen el tripéptido ARG-GLY-ASP (RGB), que puede ser encontrado en el fibrinógeno, la fibronectina, la vitronectina, la laminina y el colágeno tipo 1. No todas las interacciones celulares con las proteínas de la matriz están mediadas por su secuencia RGB.

Las selectinas están compuestas de un dominio lectina, un dominio de factor de crecimiento epitelial, y moléculas reguladoras de complemento. Las selectinas P y E se unen a sitios comunes de carbohidratos, y las selectinas C se unen a glicoproteínas del endotelio celular tipo musina. La selectina P puede ser encontrada dentro de los gránulos alfa y las células endoteliales. Debido a que la selectina P se une a los monocitos y a los neutrófilos, se piensa que juega un papel muy importante en las interacciones plaqueta-leucocito y célula endotelial-leucocito. La interacción del fibrinógeno y la selectina P ha tenido un papel muy importante en las respuestas reguladoras inflamatorias y trombóticas.

Los miembros de la familia de las inmunoglobulinas, incluyendo las moléculas de adhesión intercelular ICAM-1 e ICAM-2, y las moléculas de adhesión celular vascular como el VCAM, juegan un papel muy importante en la transmigración de los leucocitos. Las citoquinas TNF, IL-1, e IFN-gama estimulan la expresión de ICAM en la superficie endotelial vascular. El VCAM-1 endotelial apoya la adhesión de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. La molécula de adhesión celular endotelial plaquetaria (PSAM-1) existe en las plaquetas, los linfocitos P y los monocitos, sugiriendo que contribuye a la migración leucocitaria y a la trombosis.

Los proteoglicanos constituyen una familia proteica con cadenas laterales de glicosaminoglicanos que median la unión de los linfocitos y la unión epitelial al colágeno, a la fibronectina y a la trombospondina. El complejo glicoproteico 1B/9 es la molécula de adhesión celular

mejor conocida de la familia musina. Ella contiene un sitio de unión de la trombina y un sitio de unión del factor Von Willebrand.

Citoquinas y las respuestas inflamatorias

Diferentes estudios histológicos han demostrado que las placas ateroescleróticas pueden contener focos de monocitos, macrófagos y linfocitos activados. La capacidad secretora de las citoquinas de los monocitos expresando TNF, IL-1, IL-6 y IFN-gama está también incrementada. En un estudio reciente, los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva y la proteína amiloide A estaban elevadas en la mayoría de los pacientes con angina inestable, e identificaban los pacientes más predispuestos a sufrir un evento trombótico o isquémico intrahospitalario. El valor pronóstico del fibrinógeno, una proteína de fase aguda directamente comprometida con la cascada de eventos que llevan a la trombosis, también ha sido evaluado en la angina inestable y en el infarto del miocardio sin elevación del ST; su elevación puede identificar pacientes en riesgo de desarrollar isquemia, infarto o muerte. Aunque el fibrinógeno puede no reflejar un potencial protrombótico, es un marcador de actividad de la enfermedad ateroesclerótica. Los pacientes con ateroesclerosis acelerada e infarto del miocardio que se presentan en una edad menor de 45 años, frecuentemente tienen complejos inmunocirculantes detectables. De la misma manera, pacientes con infarto agudo del miocardio tienen un incremento en las concentraciones plasmáticas de IL-1, IL-6, IL-8 e ITNF, y la intensidad de la respuesta inflamatoria después del infarto está asociada a un incremento de la mortalidad a corto plazo.

Inhibidor del activador del plasminógeno -1

El inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) es una glicoproteína globular de 379 aminoácidos en una cadena sencilla. La estructura primaria del PAI-1 la designa como un miembro de la superfamilia de los inhibidores de las proteasas sedinas (serpinas), y es estructuralmente semejante a otras serpinas como el angiotensinógeno, la antitrombina III y la alfa-2 antiplasmina. Es importante recordar que simultáneamente con la activación de la coagulación se activa la fibrinolisis con sus dos vías: la endógena y la exógena. La vía endógena tiene como activadores para el plasminógeno, entre otras proteínas, al activador tisular del plasminógeno 2 (tPA II) y a la urokinasa de alto peso molecular. El tPA II resulta de la activación del activador tisular del plasminógeno 1 (tPA 1) por la plasmina; la urokinasa de alto peso molecular, de la activación de la prourokinasa por la calicreína y la plasmina. La vía exógena consiste en la activación del plasminógeno por sustancias con actividad farmacológica, tales como la urokinasa y la estreptoquinasa. La plasmina formada tiene como finalidad degradar numerosas proteínas en el organismo, para cumplir el proceso de generar productos de degradación de fibrinógeno y la fibrina. Se piensa que el endotelio es la fuente primaria del inhibidor del plasminógeno -1 (PAI-1) en la circulación;[21] sin embargo, también puede producirse en el hígado y en las células musculares lisas vasculares. Las plaquetas almacenan grandes cantidades de PAI-1 que pueden ser secretadas siguiendo a la agregación pla-

quetaria. Las células endoteliales también tienen la capacidad de secretar PAI-1. La abundancia relativa de vitronectina en la matriz subendotelial provee un mecanismo de preservación de la actividad del PAI-1. El complejo vitronectina-PAI-1 puede representar la forma fisiológica del inhibidor en la matriz extracelular. En diferentes estudios se ha determinado que la mayoría del PAI-1 secretado hacia la circulación es en la forma activa, aunque algo del PAI-1 almacenado en las plaquetas es inactivo. Los mecanismos responsables para activar el PAI-1 latente todavía no han sido completamente descritos, pero los fosfolípidos cargados en una forma negativa activan la forma latente de este PAI-1. Existen diferentes componentes que pueden estimular la producción de PAI-1 endotelial. La trombina es un estímulo muy potente para la producción de PAI-1.[22] Un exceso de PAI-1 reduce la eficiencia del sistema fibrinolítico, creando un medio permisivo para la trombosis vascular. Cada vez existe más evidencia de que existe PAI-1 en exceso dentro de los vasos ateroescleróticos humanos. Los niveles elevados de PAI-1 son un factor de riesgo para eventos trombóticos venosos y arteriales. Se ha identificado un exceso de PAI-1 en sobrevivientes jóvenes de infarto agudo del miocardio y en pacientes que presentan un segundo infarto.

Factores fibrinolíticos plasmáticos

La lipoproteína A es un compuesto de una partícula de LDL unida a una glicoproteína, la cual demuestra semejanzas estructurales al plasminógeno plasmático. La evidencia experimental sugiere que niveles altos de lipoproteína A deterioran la fibrinolisis.

En conclusión, podemos decir que la disrupción de la placa ocurre durante el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas. Bajo ciertas circunstancias se puede presentar trombosis arterial, con el desarrollo subsecuente de los síndromes isquémicos agudos. Se han encontrado varias características de la placa que se han asociado a su disrupción, como un centro lipídico grande, inflamación localizada y una cápsula fibrosa delgada.

Bibliografía

1. *Marcum JA. Rosemberg R D. Heparin-like molecules with anticoagulant activity are synthesized by cultured endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun 1985; 126: 365-372*
2. *Yamamoto II. Bossaller C. Cartwrigth J Jr, Henry PD. Videomicroscopic demonstration of defective cholinergic arteriolar vasodilation in atherosclerotic rabbit. J Clin Invest 1988; 81: 1752-1758*
3. *Sellke FW, Armstrong ML, Harrison DG. Endothelium dependent vascular relaxation is abnormal in the coronary microcirculation of atherosclerotic primates. Circulation 1990; 81: 1585-1593*
4. *Zeiher AM. Drexler H. Wollschlager H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with impaired coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. Circulation 1991; 84: 1984-1992*
5. *Stern DM. Drillings M, Nossel HL, Harlet-Jensen A, LaGamma KS, Owen J. Binding of factors IX and Ixa to cultured endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 4119-4123*
6. *Schwartz CJ. Valente AJ, Sprague EA, Kelley JI, Suenram CA, Rozek MM. Atherosclerosis as an inflammatory process:the roles of the monocyte-macrophage. Ann NY Acad*

Sci 1985; 454: 115-120

7. *Davies MJ, Thomas AC Plaque fissuring-the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. Br Heart J 1985; 53: 363-373*
8. *Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. Br Heart J 1993; 69: 377-381*
9. *Galis Z, Sukhova G. Kran/hofer R. Clark S. Libby P. Macrophage foam cells from experimental atheroma constitutively produce matrix-degrading proteinases. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 402-406*
10. *Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. JAMA 1953; 152:1090*
11. *Davies PF, Remuzzi A, Gordon EJ, Dewey CF Jr, Gimbrone MA Jr. Turbulent fluid shear stress induces vascular endothelial cell turnover in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 2114-2117*
12. *Tofler GH, Stone PH, Maclure M, Edelman E, Davis VG, Robertson T, et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (The MILIS Study). Am J Cardiol 1990; 66: 22-27*
13. *Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1562-1569*
14. *Lundgren CH, Sawa H, Sobel BE, Fujii S. Modulation of expression of monocyte/macrophage plasminogen activator activity and its implications for attenuation of vasculopathy. Circulation 1994; 90: 1927-1934*
15. *Speidel CM, Eisenberg PR, Ruf W, Edgington TS, Abendschein DR. Tissue factor mediates prolonged procoagulant activity on the luminal surface of ballon-injured aortas in rabbits. Circulation 1995; 92: 3323-3330*
16. *Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM, Gordon D. Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 2839-2843*
17. *Annex BH, Denning SM, Channon KM, Sketch MH Jr, Stack RS, Morrissey JH, et al. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. Circulation 1995; 91: 619-622*
18. *Tçoschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernandez-Orrtiz A, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. Circulation 1997; 95: 594-599*
19. *Gupta M, Doellgast GJ, Cheng T, Lewis JC. Expression and localization of tissue factor-based procoagulant activity (PCA) in pigeon monocyte-derived macrophages. Thromb and Haemost 1993; 70: 963-969*
20. *De Servi S, Mazzone A, Ricevuti G, Mazzucchelli I, Fossati G, Gritti D, et al. Clinical and angiographic correlates of leukocyte activation in unstable angina. J Am Cardiol 1995; 26: 1146-1150*
21. *Sprengers ED, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. Blood 1987;69:381-387*
22. *Dichek D, Quertermous T. Thrombin regulation of mRNA lelels of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in cultured human umbilical vein endothelial cell. Blood 1989; 74: 222-228*

GÉNESIS DE LAS ARRITMIAS CARDÍACAS "ESTADO DEL ARTE"

William Uribe, MD.

Aunque las arritmias pueden ser causadas por muchas patologías diferentes, en última instancia, todas las arritmias son el resultado de alteraciones críticas en la electrofisiología celular. Las arritmias cardíacas resultan de anormalidades en la iniciación del impulso (aumento del automatismo o actividad desencadenada) o en la conducción del impulso a través del corazón (excitación de reentrada). De acuerdo con lo anterior, las causas de las arritmias pueden agruparse en tres categorías principales: Iniciación normal y anormal del impulso, conducción anormal del impulso y anormalidades simultáneas de la generación y de la conducción[1] (Ver Tabla No. 1).

Tabla No. 1 Causas de las arritmias

- Iniciación normal y anormal del impulso
  - Automaticidad
    - Mecanismo Normal
      - Arritmias automáticas del nodo sinusal
      - Ritmos automáticos ectópicos
    - Mecanismo Anormal
      - Postdespolarizaciones precoces
      - Postdespolarizaciones tardías
- Conducción anormal del impulso
  - Bloqueo de la conducción
  - Bloqueo unidireccional y reentrada
  - Reflexión
- Anormalidades simultáneas de la generación del impulso y la conducción
  - Parasistolia
  - Bloqueo de la fase 4

Iniciación normal y anormal del impulso

Automaticidad

La iniciación del impulso ocurre debido a cambios localizados en las corrientes iónicas que fluyen a través de las membranas celulares. Existen dos causas para que la iniciación del impulso pueda producir arritmias: La automaticidad y la actividad desencadenada. La automaticidad es el resultado de la despolarización diastólica espontánea de la fase 4 del potencial de acción que puede ocurrir de ¨novo¨, mientras que la actividad desencadenada es causada por postdespolarizaciones que requieren un potencial de acción previo para su inducción.

Mecanismo normal

La automaticidad de un grupo celular determinado puede ser normal o anormal. La automaticidad normal se encuentra en el marcapasos principal del corazón (el nodo sinusal) y en los marcapasos subsidiarios o latentes (el tejido de unión y la red de Purkinje). Todos estos marcapasos tienen como función normal la iniciación del impulso. La disminución espontánea en el potencial de transmembrana durante la diástole (depolarización espontánea de la fase 4) es la explicación para que el *nodo sinusal* tenga automaticidad normal (Ver Figura 1). La caída del potencial de membrana durante la fase 4 refleja un desplazamiento gradual en el balance entre las corrientes de membrana de entrada y de salida a favor de la corriente neta

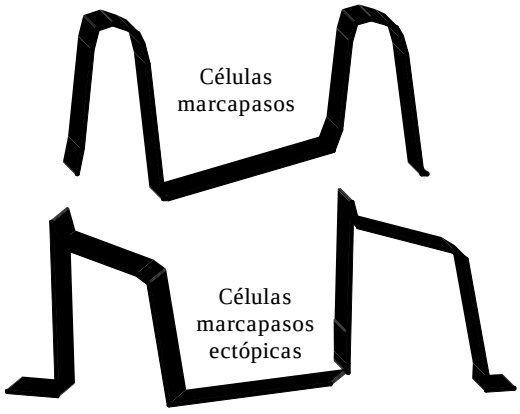


Figura 1. Las células marcapasos tienen una pendiente de la fase 4 mayor que las células marcapasos ectópicas

de entrada (depolarizante). Una porción significativa de esta corriente de membrana está dada por el sodio y el potasio. La activación de la corriente lenta de entrada del calcio también contribuye a la depolarización del marcapasos[1, 2, 3, 4] (Ver Figura 2). Esta corriente se conoce con el nombre de *corriente de marcapasos*. (If)

La frecuencia intrínseca a la cual las células marcapasos del nodo sinusal (60-100 lpm) inician los impulsos está determinada por la interrelación de tres factores: (1) el potencial diástolico máximo, (2) el potencial umbral y (3) la pendiente de la fase 4 de la depolarización. Un cambio en cualquiera de estos factores altera el tiempo requerido para que la fase 4 de depolarización lleve el potencial de membrana desde su máximo nivel diastólico hasta el umbral y por lo tanto altere la frecuencia de iniciación del impulso. En términos claros, si el potencial diastólico máximo aumenta (se vuelve más negativo), la depolarización espontánea hasta el potencial umbral toma más tiempo y por lo tanto la frecuencia de iniciación del impulso disminuye.[1, 2, 3, 4] (Ver Figura 3)

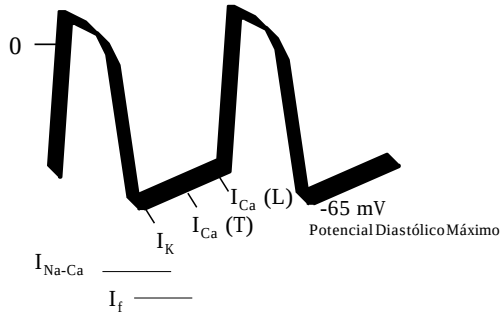


Figura 2. La corriente de marcapaso (I_f) está determinada por la activación espontánea de las corrientes que se observan en la figura.

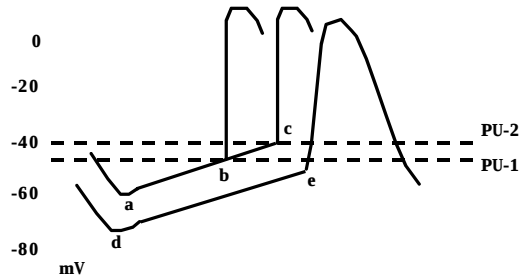


Figura 3. Un aumento en el umbral de PU-1 A PU-2 produce una disminución de la frecuencia de disparo (de b hasta c). Una disminución del potencial distólico máximo (de a hasta d) produce una disminución de la automaticidad. PU: Potencia Umbral

Los marcapasos *subsidiarios o latentes* se encuentran localizados principalmente a lo largo de la crista terminalis y del septum interatrial, en el tejido de la unión AV y en el sistema de His-Purkinje. En el corazón normal, la frecuencia intrínseca de la iniciación del impulso debida a la automaticidad de las células en el nodo sinusal es más alta que la de las otras

células potencialmente automáticas, lo que hace que los marcapasos latentes sean excitados por impulsos propagados desde el nodo sinusal antes de que ellos puedan depolarizarse espontáneamente hasta el potencial umbral. Si el nodo sinusal se detiene súbitamente, surgen impulsos de uno de los marcapasos subsidiarios para tomar el comando de la actividad cardíaca, pero la iniciación de estos impulsos generalmente es precedida por un largo período de reposo (asistolia). Este período de reposo después de la abolición del ritmo sinusal refleja la influencia inhibitoria sobre los marcapasos subsidiarios por el marcapasos dominante en el nodo sinusal.[1, 2, 3, 4] Este tipo de inhibición es llamada *supresión por sobreestimulación*. La supresión por sobreestimulación es el resultado de estimular a las células del nodo sinusal o de los marcapasos subsidiarios más rápido que su frecuencia espontánea intrínseca y es mediada por un aumento de la actividad de la bomba de intercambio Na^+-K^+. (Ver Figura 4)

Las arritmias causadas por la automaticidad normal de las fibras cardíacas pueden ocurrir por diferentes mecanismos: (1) la bradicardia sinusal y la taquicardia sinusal resultan por una alteración en la frecuencia de iniciación del impulso en el nodo sinusal, usualmente como consecuencia de la acción del sistema nervioso autónomo sobre él, y (2) una desviación del sitio de iniciación del impulso hacia donde están localizados los marcapasos latentes. Esto sucede si la frecuencia del nodo sinusal cae considerablemente por debajo de la frecuencia intrínseca de los marcapasos subsidiarios o si se aumenta la iniciación del impulso en los marcapasos subsidiarios. La iniciación del impulso por el nodo sinusal puede ser enlentecida o inhibida por aumento de la actividad parasimpática, enfermedad del nodo sinusal, enfermedad isquémica aguda o bloqueo de la conducción del impulso desde el nodo sinsual hacia las aurículas o desde las aurículas hacia los ventrículos. Existe una jerarquía natural para las frecuencias intrínsecas de los marcapasos subsidiarios, (Ver Figura 5) en donde los marcapasos atriales tienen frecuencias intrínsecas (40-60 lpm) de descarga más rápidas que los ventriculares (20-40 lpm). Una vez que la supresión por sobreestimulación termina, el marcapasos con la frecuencia más rápida se apodera del origen del impulso. También, es posible obser-

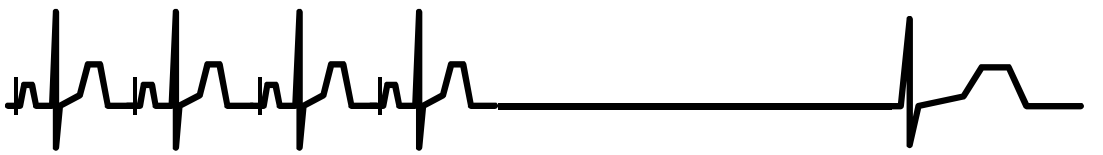


Figura 4. Después de una estimulación a frecuencia rápida en presencia de un nodo sinusal enfermo se obtiene un período de asistola de duración variable y un ritmo de escape de uno cualquiera de los marcapasos, en este caso del tejido de la unión (ausencia de onda P con complejo QRS estrecho).

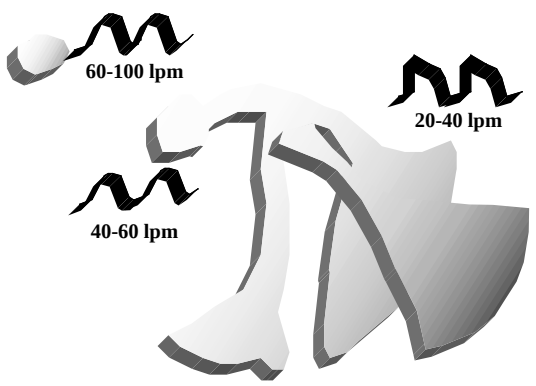


Figura 5. Las células marcapasos del corazón tienen diferentes frecuencias de disparo debido a que la inclinación de la pendiente de la fase 4 es distintapara cada uno de ellos. Latidos por minuto (lpm).

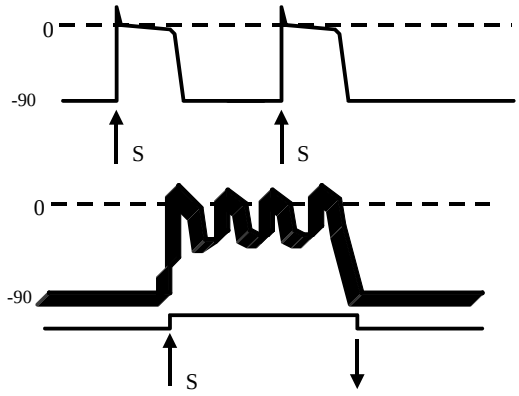


Figura 6. En la parte superior se muestra una fibra con un potencial de reposo normal. Si la fibra no se estimula, la fase 4 permanece en reposo. En la parte inferior se observa que el potencial de reposo es disminuido por un impulso hasta -50mV lo que genera un disparo automático o repetitivo.

var actividad de los marcapasos subsidiarios a pesar de que la función del nodo sinusal sea normal.[1, 2]

Mecanismo anormal

Las células musculares atriales y ventriculares no poseen corrientes de marcapasos en sus membranas cuando se encuentran en un rango normal de potencial de membrana. Cuando los potenciales de reposo de estas células se reducen a menos de –65 mV (usualmente entre –60 y –30 mV), puede ocurrir depolarización diastólica espontánea y causar iniciación repetitiva del impulso. Este fenómeno se conoce con el nombre de *Automaticidad anormal* [2] (Ver Figura 6).

La disminución del potencial de membrana de las células cardíacas requerida para que ocurra la automaticidad anormal puede ser inducida por una gran variedad de factores asociados con enfermedad cardíaca. Las fibras de Purkinje que sobreviven en la superficie endocárdica de los infartos presentan una disminución de la concentración de K^+ intracelular que contribuye al bajo potencial de membrana de estas células. Estas células de Purkinje tienen automaticidad anormal y pueden ser la causa de los ritmos idioventriculares acelerados que ocurren en los pacientes con infarto agudo de miocardio. Un foco automático anormal se manifiesta por sí mismo y causa arritmia cuando la frecuencia sinusal disminuye por debajo de la frecuencia intrínseca del foco o cuando la frecuencia del foco aumenta por encima de la del nodo sinusal o cuando el impulso sinusal normal se bloquea.[1, 3, 4]

Durante un estudio electrofisiológico, la estimulación eléctrica programada puede ser útil en determinar el mecanismo de una arritmia clínica. Los ritmos automáticos causados por automaticidad normal o anormal no pueden ser iniciados ni terminados por impulsos prematuros.

Ritmos desencadenados

Las postdespolarizaciones son oscilaciones del potencial de membrana que siguen a un potencial de acción. Estas oscilaciones se clasifican en: postdespolarizaciones precoces (PDP) y postdespolarizaciones tardías (PDT). Cuando cualquiera de estas dos postdespolarizaciones se vuelve lo suficientemente grande como para alcanzar el potencial umbral y activar una corriente regenerativa de entrada, los potenciales de acción resultantes se denominan desencadenados.

Postdespolarizaciones precoces

Las PDP ocurren más frecuentemente durante la repolarización de un potencial de acción que ha sido iniciado desde un alto nivel de potencial de membrana (usualmente –75 a –90 mV). Las PDP son causadas por una alteración durante el curso de la repolarización lo que conduce a una oscilación a nivel del plateau (fase 2) del potencial de acción. Las oscilaciones pueden ocurrir también durante la fase 3 del potencial de acción. Bajo ciertas condiciones estas oscilaciones pueden conducir a un segundo potencial de acción. Cuando la oscilación es lo suficientemente grande, la disminución en el potencial de membrana conduce a un aumento en la corriente de entrada depolarizante y ocurre un segundo potencial de acción antes de que se complete la repolarización del primero. El segundo potencial de acción que ocurre durante la repolarización es desencadenado en el sentido de que es evocado por una PDP, la cual, a su vez, es inducida por el potencial de acción precedente.[1-3] (Ver Figura 7)

Las PDPs resultan de anormalidades en las corrientes de repolarización de membrana. El segundo potencial y cualquiera de los potenciales subsecuentes que surjan durante la fase 2 son respuestas lentas a través de los canales lentos del calcio (L), debido a que los canales rápidos de Na^+ se encuentran en el estado inactivado. Los potenciales de acción que surjan durante la fase 3 pueden tener depolarizaciones causadas por corrientes que fluyen a través de canales rápidos de Na^+ parcialmente reactivados o una combinación de canales lentos para el calcio y rápidos para el sodio.[2]

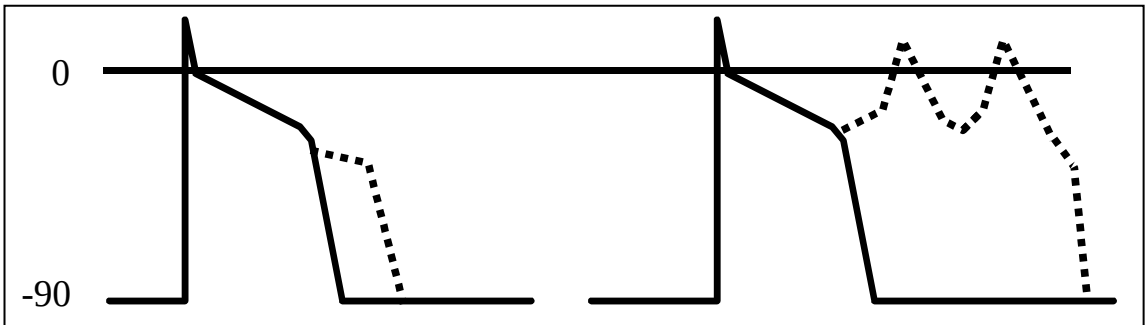


Figura 7. En la figura de la izquierda el trazo sólido muestra un potencial de transmembrana normal de una célula de Purkinje. El trazo punteado muestra una postdespolarización temprana subumbral. En la figura de la derecha, la postdespolarización temprana alcanza el potencial umbral causando un disparo repetitivo durante la fase 2.

Las condiciones que causen aumento de los componentes de la corriente de entrada o disminución de los componentes de la corriente de salida durante la repolarización son capaces de producir PDPs. Las injurias mecánicas o el estiramiento de las fibras de Purkinje pueden causar actividad desencadenada. El estiramiento de las fibras cardíacas en los ventrículos puede ocurrir en la falla cardíaca o en los aneurismas ventriculares. Las injurias mecánicas pueden ocurrir en el área de un infarto o aneurisma. Además, las PDPs que conducen a actividad desencadenada también pueden ser causadas por factores como la hipoxia, hipercarbia y altas concentraciones de catecolaminas. Debido a que estos factores pueden estar presentes en una región isquémica o infartada de los ventrículos, es posible que las PDPs puedan causar algunas de las arritmias que ocurren precozmente después de la isquemia miocárdica. El sotalol prolonga marcadamente el tiempo de repolarización y también puede causar PDPs.[2]

Debido a que la aparición de PDPs es facilitada por una disminución en la corriente neta de repolarización, un enlentecimiento de la frecuencia a la cual los potenciales de acción desencadenados son producidos o una prolongación de la duración del potencial de acción desencadenado causados por alguna patología, puede también favorecer la presentación de las PDPs. Esto hace pensar que algunas de las taquicardias que ocurren después de un período de bradicardia podrían ser causadas por PDPs. Las taquicardias de los pacientes con síndrome de QTc prolongado (que tienen duración prolongada del potencial de acción ventricular) también son desencadenadas. En estos pacientes es común que se presente la taquicardia de puntas torcidas (Torsades de Pointes), la cual usualmente sigue a un período de bradicardia y puede ser prevenida aumentando la frecuencia cardíaca. La prolongación de la duración del potencial de acción, como ocurre en la insuficiencia cardíaca, hace que la repolarización sea aún más inestable y predispone hacia depolarizaciones secundarias (PDPs). La hipokalemia e hipomagnesemia también inducen la aparición de PDPs.[1, 2]

Durante un estudio electrofisiológico la respuesta de las taquicardias desencadenadas a la supresión por sobreestimulación es similar a la respuesta de la automaticidad anormal. Estos ritmos no son fácilmente terminados o suprimidos por períodos breves de sobreestimulación, pero son suprimidos transitoriamente por períodos de sobreestimulación de 2-3 minutos. Las taquiarritmias inducidas por PDPs no son terminadas fácilmente por un extraestímulo pero pueden ser reiniciadas igual que los ritmos automáticos.

Postdespolarizaciones tardías

Las PDTs son oscilaciones en el potencial de membrana que ocurren después de la repolarización de un potencial de acción y que son inducidas por dicho potencial de acción. Resultan de una corriente de entrada transitoria que es activada por la repolarización. (Ver Figura 8) Esta corriente transitoria de entrada es diferente de la corriente de marcapasos que produce los ritmos automáticos. Las PDTs pueden ser subumbrales, sin embargo, bajo ciertas condiciones pueden ser lo suficientemente

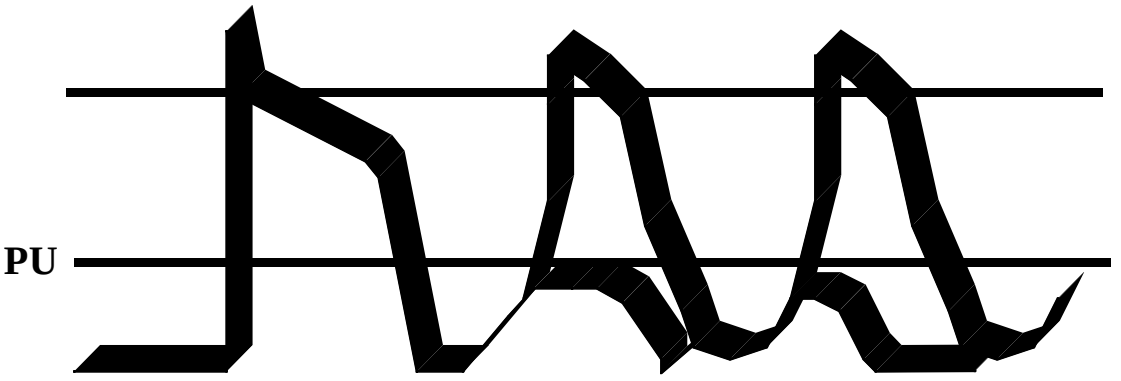


Figura 8. El primer potencial de acción normal genera una postdespolarización tardía que si logra alcanzar el potencial umbral (PU) genera un nuevo potencial de acción.

grandes como para llevar el potencial de membrana al umbral de una corriente regenerativa de entrada y causar un impulso desencadenado. Una disminución en la longitud de ciclo de un estímulo prematuro, puede aumentar la amplitud de la postdespolarización del potencial de acción que sigue al de onda corto. A medida que el impulso prematuro ocurre más y más precoz después del impulso previo, la amplitud de la postdespolarización que sigue al impulso prematuro aumenta y puede alcanzar el umbral, iniciando así una actividad desencadenada.[1-3]

Las PDTs ocurren en condiciones en las cuales existe un gran aumento del calcio intracelular o una anormalidad en el secuestro o liberación del calcio por el retículo sarcoplásmico, o una combinación de las dos. Una de las causas más comunes de PDTs es la intoxicación por glicósidos cardíacos (digital). Las catecolaminas pueden producir PDTs probablemente debido a que aumentan la entrada de calcio a las fibras cardíacas ya que aumentan la corriente de entrada del calcio. El mecanismo más importante por el cual las PDTs subumbrales alcanzan el umbral es la disminución en la longitud de ciclo (aumento de la frecuencia cardíaca). Los ritmos idiojuncionales acelerados de escape ocurren principalmente como resultado de toxicidad digitálica o infarto de miocardio y sus características electrocardiográficas sugieren un mecanismo desencadenado. Los latidos de la unión ocurren más frecuentemente después de un latido con longitud de ciclo corta. Aproximadamente un 10% de los pacientes con taquicardia ventricular de diversas causas, así como los pacientes con prolapso valvular mitral y con taquiarritmias atriales, han demostrado las características esperadas de la actividad desencadenada. En los pacientes con taquicardia ventricular relacionada con el ejercicio, arterias coronarias normales y corazón estructuralmente sano, el mecanismo primario de sus taquicardias es la actividad desencadenada.[1-3]

Durante un estudio electrofisiológico, las taquicardias desencadenadas pueden ser iniciadas por un aumento en la frecuencia cardíaca o por impulsos prematuros mediante estimulación programada. La actividad desencadenada puede ser terminada por extraestímulos o por sobreestimulación.

Conducción anormal del impulso

Bloqueo de conducción

El impulso cardíaco que se propaga puede bloquearse cuando llega a regiones del corazón que estén inexcitables, bien sea debido a que se encuentran todavía en el período refractario efectivo después de una depolarización reciente o debido a que hayan sido depolarizadas anormalmente hasta un potencial de reposo de muy bajo nivel. También puede ocurrir bloqueo de un impulso cuando el frente de onda que se propaga no es lo suficientemente fuerte para excitar el tejido que se encuentra delante de él, aunque sea un tejido completamente excitable (conducción decremental y bloqueo). Otro mecanismo para el bloqueo del impulso lo constituye la presencia de tejido que es incapaz de conducir el impulso cardíaco, como las cicatrices de los infartos miocárdicos y las incisiones quirúrgicas.[1-3, 5]

Bloqueo unidireccional y reentrada

La segunda causa principal de arritmias es la conducción anormal del impulso. Ya mencionamos dos formas por las cuales las anormalidades de la conducción pueden causar arritmias: el escape de marcapasos subsidiarios que ocurre cuando hay un bloqueo sinoatrial o atrioventricular y el bloqueo de conducción. Además, la conducción anormal del impulso también puede causar excitación por reentrada. Durante el ritmo sinusal, el impulso que se propaga usualmente muere después de la activación secuencial de las aurículas y ventrículos, debido a que está rodeado por tejido que ha sido excitado recientemente y que por lo tanto está refractario. Debe surgir entonces un nuevo impulso en el nodo sinusal para la subsecuente activación. Bajo condiciones especiales, el impulso que se propaga puede no morir después de la activación completa del corazón sino que puede persistir para reexcitar (reentrar) las aurículas o ventrículos después del final del período refractario.[5]

Como se puede ver en la Figura 9, si un anillo de tejido excitable se estimula en un punto cualquiera, se producen dos ondas de excitación que progresan en direcciones opuestas alrededor del anillo, pero sólo ocurre una excitación del anillo porque las dos ondas chocan y

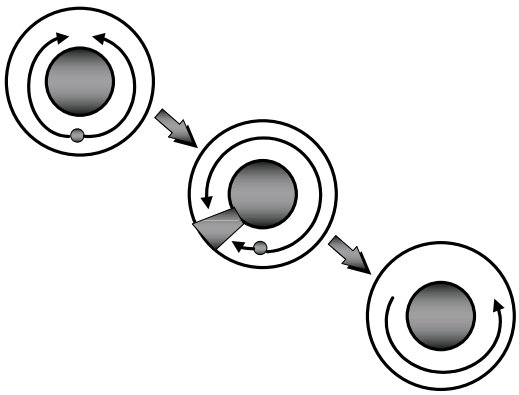


Figura 9. Ver explicación en el texto

se extinguen. Sin embargo, si se aplica presión temporalmente cerca al sitio de estimulación, se puede inducir una excitación que progrese solamente en una dirección alrededor del anillo ya que el área de presión evita la conducción en el sentido contrario. Si posteriormente se remueve la presión, restaurando la conducción en dicha área, el impulso puede entonces propagarse alrededor del anillo, reentrar el tejido que previamente había excitado y continuar circulando. La conducción de este tipo ha sido llamada *movimiento circular*.[2]

Para que una reentrada ocurra se requiere de una región de bloqueo, al menos transitoriamente. El bloqueo es necesario para proveer la vía de retorno para que el impulso reentre la región que va a ser reexcitada. El bloqueo transitorio que causa la reentrada puede ocurrir en el corazón después de una excitación prematura (extrasístole). La reentrada también puede ocurrir cuando hay un bloqueo permanente, pero debe ser un bloqueo unidireccional. El bloqueo unidireccional se presenta a menudo en las fibras cardíacas con excitabilidad y conducción deprimidas. Además, para que la reentrada ocurra el impulso siempre debe encontrar tejido excitable en la dirección en que se propaga. (Ver Figura 10) Esto requiere que el tiempo de conducción alrededor de la vía de reentrada sea mayor que el período refractario efectivo de las fibras cardíacas que componen la vía. Si no fuera así, la conducción del impulso que reentra se bloquearía. La longitud de la vía necesaria para la reentrada se puede acortar si la velocidad de conducción se disminuye o el período refractario se acorta. En resumen, el prerrequisito para la reentrada es un substrato que tenga las propiedades electrofisiológicas y anatómicas capaces de soportarla: una región con bloqueo unidireccional, un frente de onda capaz de circular alrededor de un área central de bloqueo y la presencia de un estímulo desencadenante (usualmente una extrasístole).[1, 2]

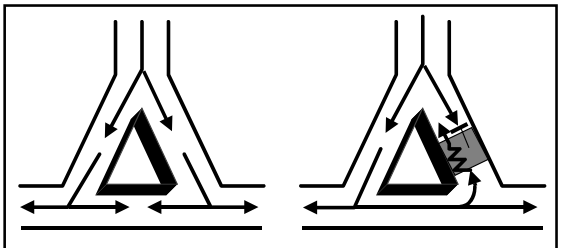


Figura 10. Ver explicación en el texto

El asa de tejido que permite que ocurra la reentrada es llamado el circuito de reentrada. Dicho circuito puede estar localizado casi en cualquier parte del corazón y puede asumir gran variedad de formas y tamaños. El circuito puede ser una estructura anatómica, como un anillo de fibras cardíacas en el sistema periférico de Purkinje o puede ser funcional, y su existencia, tamaño y forma estar determinados por las propiedades electrofisiológicas de las células cardíacas más bien que por la anatomía. El tamaño y la localización de un circuito de reentrada anatómicamente definido siempre permanece fijo y produce una *reentrada ordenada*. El tamaño y la localización de los circuitos de reentrada dependientes de propiedades funcionales pueden también ser fijos, pero con el tiempo pueden cambiar y producir una reentrada al azar. La reentrada al azar se asocia con fibrilación atrial y ventricular mientras que la reentrada ordenada causa la mayoría de los otros tipos de arritmias por reentrada.[1, 2, 6]

Condiciones que favorecen la reentrada

Mecanismos de conducción lenta:

La velocidad a la cual el impulso se propaga en las fibras cardíacas depende de ciertas características de sus potenciales de acción de transmembrana y de propiedades eléctricas pasivas. Alteraciones en cualquiera de los dos anteriores pueden causar arritmias por reentrada. La velocidad de propagación depende de la magnitud de la corriente de entrada de sodio y de la velocidad con que esta corriente alcanza su máxima intensidad. La magnitud de esta corriente determina la amplitud de la fase 0 del potencial de acción. Una reducción en esta corriente de entrada que conduzca a una reducción en la frecuencia o amplitud de la depolarización, puede disminuir el flujo de corriente axial, enlentecer la conducción y producir un bloqueo de conducción. Esta reducción puede resultar de la inactivación de los canales de sodio. La activación prematura del corazón puede por lo tanto inducir una reentrada porque los impulsos prematuros conducen lentamente en las regiones del corazón en donde las fibras cardíacas no están completamente repolarizadas (debido a que los canales de sodio están inactivados en algún grado) y su conducción se puede bloquear en regiones en donde las células no hayan sido repolarizadas a aproximadamente –60 mV. Es decir, los prerrequisitos para la reentrada (conducción lenta y bloqueo) pueden ser creados por una activación prematura (extrasístole).[2, 6]

La conducción lenta y el bloqueo necesarios para la reentrada pueden ocurrir por otros factores que disminuyan la magnitud y la diseminación de la corriente axial a lo largo de la fibra miocárdica. Un aumento de la resistencia al flujo de corriente axial, la cual se expresa como resistencia axial efectiva (resistencia al flujo de corriente en la dirección de la propagación, la cual es dependiente de las resistencias intra y extracelulares), puede disminuir la velocidad de conducción. Aunque la resistencia intracelular depende de la resistencia del citoplasma y de los discos intercalados, los cambios en la resistencia intracelular que causan arritmias probablemente resultan de cambios de la resistencia en los discos. Un aumento en el calcio intracelular puede enlentecer la conducción ya que aumenta la resistencia al flujo de corriente a través de las uniones abiertas en los discos debido a que los niveles de calcio afectan profundamente la resistencia de la unión abierta. Esto puede ocurrir durante períodos prolongados de isquemia. Los glicósidos cardíacos también aumentan la resistencia en los discos porque aumentan el calcio intracelular.[2, 3]

Durante la conducción del impulso, el flujo de corriente axial de una célula a otra viaja a través de las uniones abiertas de los discos (las cuales normalmente tienen una baja resistencia), lo que hace que la resistencia, extensión y distribución de estas uniones tenga una gran influencia sobre la conducción. En las regiones en donde las fibras musculares cardíacas están estrechamente empacadas y dispuestas en paralelo en forma uniforme, la conducción en la dirección paralela a la orientación de las fibras miocárdicas (a través del eje largo de las fibras miocárdicas) es mucho más rápida que en dirección perpendicular al eje largo. Esta propiedad se conoce con el nombre de Anisotropía.

Este tipo de conducción se debe a que la resistencia axial efectiva es mayor en la dirección perpendicular a la orientación de las fibras que en la dirección paralela. Las células cardíacas tienen igual número de uniones abiertas entre células vecinas en la dirección transversa y en la longitudinal. Sin embargo, debido a la forma cilíndrica de las células cardíacas, un frente de onda que se propaga en dirección transversa a las células encuentra las uniones abiertas más a menudo que un frente de onda que se propaga en dirección longitudinal y, como resultado, la resistencia axial efectiva es mayor en la dirección transversa. La conducción en miocardio atrial y ventricular normal puede por lo tanto ser lo suficientemente lenta como para causar reentrada. La fibrosis en el corazón separa las fibras miocárdicas reduciendo el número de conexiones a través de los discos y disminuyendo la extensión o el área de las conexiones que quedan. El ejemplo más claro de este fenómeno lo constituye la fibrosis que se produce en las fibras miocárdicas que sobreviven en la región infartada. Esta falta de acoplamiento celular lado a lado también se ha demostrado en las células atriales como resultado del envejecimiento.[1, 2, 7, 8]

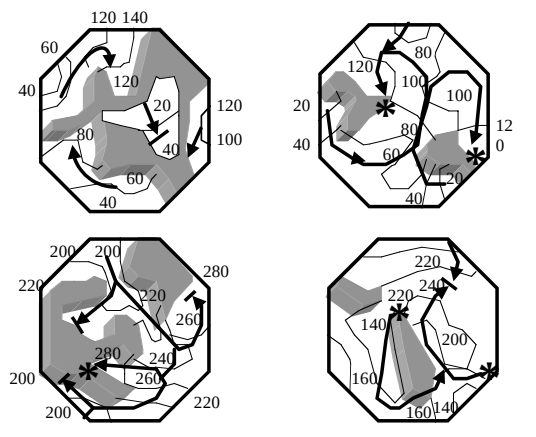


Figura 11. Ver explicación en el texto

Un tercer factor que es causa de conducción lenta y bloqueo en el tejido cardíaco es la geometría (curvatura) del frente de onda que se propaga. La velocidad de propagación de un frente de onda planar (curvatura cero) depende solamente de las propiedades activas y pasivas del tejido cardíaco. Ha sido demostrado que la velocidad de un frente de onda que se propaga está inversamente relacionada con su curvatura. Por lo tanto, la velocidad de propagación de un frente de onda con curvatura convexa es más lenta que la velocidad de un frente de onda planar. La actividad de ondas espirales (reentrada funcional) se caracteriza por un frente de onda con curvatura pronunciada.[8]

Alteraciones en el período refractario:

Las alteraciones de los períodos refractarios efectivos y relativos pueden contribuir a la presentación de reentrada en varias formas. Una disminución en el período refractario efectivo puede disminuir el tamaño de los circuitos de reentrada, permitiéndoles que existan en muchas áreas localizadas del corazón. Si el período refractario efectivo es disminuido lo suficientemente, puede existir más de un circuito de reentrada al mismo tiempo en algunas regiones. Diferencias marcadas en los períodos refractarios de regiones adyacentes, *dispersión de la refractariedad*, (Ver Figura 11) pueden contribuir a la iniciación de reentrada debido a que causan bloqueos localizados de los impulsos prematuros (mecanismo propuesto para el bloqueo transitorio o unidireccional ya descri-

to). La ausencia de homogeneidad en los períodos refractarios en regiones adyacentes ocurre en la aurícula durante estimulación vagal debido a la distribución irregular de las terminaciones nerviosas y en el ventrículo y el sistema de Purkinje durante isquemia aguda o crónica. Cuando los períodos refractarios efectivos de regiones adyacentes son lo suficientemente diferentes, la conducción de un impulso prematuro se puede bloquear en la región con el período refractario más largo, pero puede proseguir lentamente a través del miocardio relativamente refractario en la región con el período refractario más corto. El impulso que conduce lentamente puede regresar a excitar el tejido distal a la región del bloqueo y luego reexcitar el tejido proximal al sitio del bloqueo. Debe transcurrir un tiempo suficiente durante la propagación que permita que esta región proximal al sitio del bloqueo recupere su excitabilidad.[2, 7, 8]

Arritmias por reentrada

Vías anatómicas: La excitación de reentrada causada por la conducción lenta y bloqueo que acompañan la depresión del disparo del potencial de acción (ya sea debido a excitación prematura o debido a una reducción persistente en el potencial de membrana de reposo) puede ocurrir en circuitos macroscópicos bien definidos como por ejemplo alrededor de un obstáculo anatómico. La excitación de reentrada que involucra un circuito anatómico bien definido con obstáculo se encuentra ejemplificada por la reentrada en un anillo de haces de fibras cardíacas, tales como los anillos de haces de fibras de Purkinje en el sistema de conducción distal. Los circuitos anatómicos también pueden estar formados por haces de fibras musculares que sobreviven a un infarto cicatrizado o en regiones fibróticas de las aurículas o ventrículos. La conducción lenta crítica y el bloqueo pueden ser causados por potenciales de transmembrana disminuidos, como en las aurículas de corazones con cardiomiopatía, o por aumento de la resistencia axial efectiva, como en los infartos cicatrizados. Los circuitos anatómicos macroscópicos también están involucrados en la reentrada que utiliza las ramas y produce una taquicardia ventricular, en la reentrada que utiliza una vía accesoria atrioventricular y en la reentrada alrededor del anillo tricuspídeo que puede causar flutter atrial.[2, 6]

Vías funcionales: Los anillos anatómicos macroscópicos y los obstáculos anatómicos no son un prerrequisito para que se presente una reentrada. La reentrada causada por conducción lenta y bloqueo unidireccional también puede ocurrir en haces no ramificados. Una forma especial de reentrada llamada *Reflexión* ocurre en haces no ramificados de las fibras de Purkinje en las cuales la conducción es lenta debido a que los potenciales de acción y de reposo están disminuidos (ver más adelante). Otro mecanismo que puede causar reentrada en vías funcionales es el mecanismo del *círculo líder* (leading circle o círculo que guía). En estos casos, la reentrada es iniciada por impulsos prematuros exactamente acoplados en regiones que son activadas normalmente a frecuencias regulares de estimulación. La iniciación de la reentrada es posible debido a la presencia de períodos refractarios diferentes en

una misma región de fibras atriales. El impulso prematuro que inicia la reentrada se bloquea en las fibras con períodos refractarios largos y conduce en las fibras con períodos refractarios más cortos, regresando eventualmente a la zona inicial de bloqueo después de que allí se haya recuperado la excitabilidad. El impulso puede continuar circulando alrededor de un área central que se mantiene refractaria debido a que es constantemente bombardeada por impulsos que se propagan hacia ella de todos los lados del circuito. Esta área central representa un obstáculo funcional previniendo que la excitación se propague a través del punto de apoyo del circuito. (Ver Figura 12)

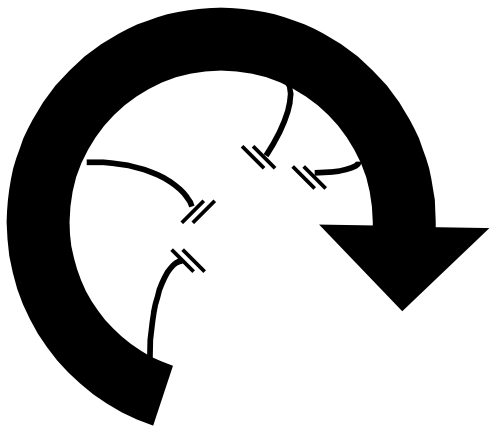


Figura 12. Ver explicación en el texto

Los circuitos de esta clase pueden causar taquicardia atrial o flutter atrial atípico.[1-3, 6]

Los circuitos de reentrada funcional del tipo del círculo líder pueden cambiar su tamaño y localización y en estos casos caen dentro de la categoría de reentrada al azar. Circuitos múltiples del tipo del círculo líder pueden ser la causa de la fibrilación atrial y de la fibrilación ventricular durante las cuales la reentrada ocurre sobre numerosas asas de varios tamaños y posiciones, que migran sobre la superficie excitable.

Las propiedades *anisotrópicas* del miocardio atrial y ventricular también pueden predisponer a circuitos de reentrada funcional. Como resultado de la heterogeneidad en la conducción debido a las propiedades anisotrópicas de los tejidos, los impulsos prematuros muy precoces pueden bloquearse en algunas regiones y conducir lentamente a través de otras. Los circuitos de reentrada causados por anisotropía han sido descritos en las aurículas, en la delgada capa del músculo epicárdico que sobrevive en la superficie de un infarto y en los ventrículos. Estos circuitos son funcionales debido a que ocurren sin una vía anatómica bien definida. En estos casos la característica funcional que conduce a la reentrada no es una diferencia espacial en los períodos refractarios sino diferencias espaciales en la resistencia axial efectiva causada por la anisotropía no uniforme. *La conducción lenta en dirección transversa a la orientación de la fibra es considerada la causa principal de conducción lenta necesaria para que ocurra una reentrada*. Una característica importante de los circuitos anisotrópicos, que está ausente en el círculo que guía, es la presencia de una brecha completamente excitable. Una brecha completamente excitable ocurre cuando la longitud de ciclo (producto de la velocidad de conducción por el período refractario) del impulso que se propaga es menor que la longitud de la vía del circuito de reentrada. El término brecha excitable se utili-

za para describir una región en el circuito de reentrada que ha tenido el chance de recuperar excitabilidad completa antes de la llegada del impulso que reentra.[8]

Otro mecanismo de reentrada funcional descrito en delgadas hojas de tejido epicárdico, que tienen anisotropía uniforme, es el concepto de las *ondas espirales*. El concepto de ondas espirales no requiere de ninguna heterogeneidad permanente para su iniciación ni mantenimiento. La activación eléctrica durante la actividad de ondas espirales se organiza alrededor de un punto de apoyo central llamado el centro de la onda espiral. El papel de la curvatura del frente de onda en la propagación en el tejido cardíaco es crítico para determinar las diferencias entre los mecanismos de ondas espirales, círculo líder y reentrada por anisotropía. Durante la reentrada del círculo líder, el punto de apoyo central se vuelve inexcitable por la colisión de ondas centrípetas y es una región efectiva como bloqueo funcional, mientras que el centro de la onda espiral es excitable pero no excitado. El mecanismo del centro de la espiral es la curvatura pronunciada del frente de onda en la punta de la espiral, la cual es mayor que la curvatura crítica para la propagación. Como resultado, la onda que rota es incapaz de invadir el centro debido a su incapacidad para estimularlo y no debido a que el área del centro sea refractaria. A pesar de las diferencias fundamentales entre la reentrada del círculo que guía y la reentrada de ondas espirales, es posible que ambas sean casos extremos del mismo fenómeno biofísico (reentrada funcional en tejido anisotrópico uniforme). La aparición de uno u otro dependería de las propiedades eléctricas activas y pasivas del tejido. En tejidos con una longitud de ciclo corta, la actividad de reentrada tendrá las características de una onda espiral y la curvatura del frente de onda definiría su dinámica.[2, 8]

Reflexión

El término reflexión ha sido utilizado para describir una forma de reentrada en un haz linear en el cual dos regiones de tejido excitable están separadas por un área de conducción deprimida. Durante la reflexión, la excitación ocurre lentamente en una dirección a lo largo del haz y la propagación y excitación subsecuentes ocurren en dirección opuesta. Una forma de reflexión puede ser una micro reentrada debido a disociación longitudinal funcional dentro de un segmento con conducción deprimida. Como se puede observar en la Figura 13, el impulso se conduce exitosamente en la porción inferior de la fibra. Sin embargo, en la porción superior el impulso encuentra un bloqueo y no continúa su propagación. El impulso de la porción inferior se propaga trasnversamente, entra en la porción superior distal al sitio de bloqueo unidireccional y se mueve en dirección retrógrada para reactivar el lado izquierdo de la fibra.[1, 2]

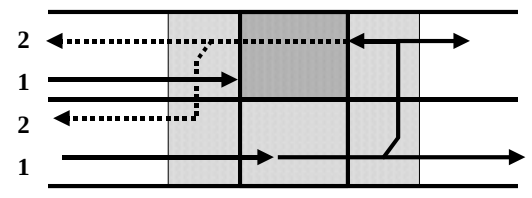


Figura 13. Ver explicación en el texto

Anormalidades simultáneas de la iniciación y conducción

Parasistolia

Un marcapasos ectópico puede estar conectado al resto del corazón a través de tejido con bloqueo unidireccional. Dicho bloqueo previene que el ritmo dominante (usualmente sinusal) entre a la región en donde el marcapasos ectópico se encuentra localizado. Como resultado, el marcapasos ectópico no se suprime por el ritmo dominante. Debido a que el bloqueo es unidireccional, los impulsos generados por el marcapasos ectópico pueden propagarse hacia otras regiones del corazón ya que estas regiones no están refractarias, lo que produce latidos prematuros o aun una taquicardia. Esta clase de ritmo es llamada parasistolia.[1] (Ver Figura 14).

Bloqueo de la Fase 4

Un impulso puede ser bloqueado si llega a un sitio (haz de His o una de sus ramas) que esté parcialmente depolarizado durante la depolarización espontánea de la fase 4 pero que no ha alcanzado el umbral. (Ver Figura 15). Esta depolarización diastólica espontánea puede depolarizar el tejido lo suficiente como para inactivar los canales rápidos de sodio lo que impide que continúe la propagación (conducción electrotónica).[1]

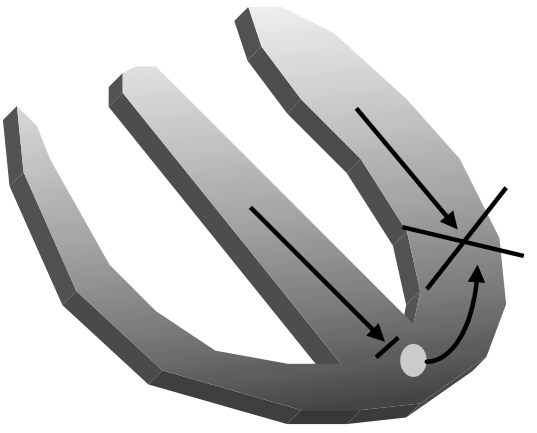


Figura 14. Ver explicación en el texto

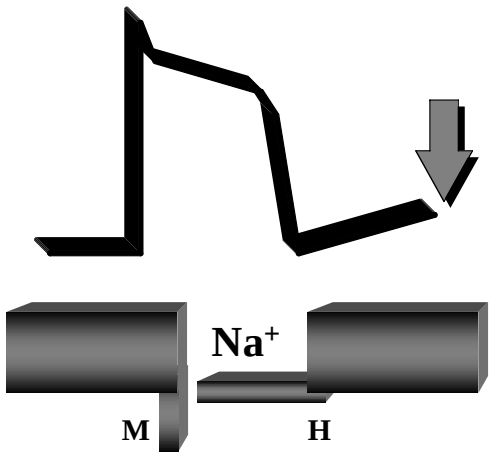


Figura 15. Ver explicación en el texto

Bibliografía

1. *Waldo, L. Albert and Wit, Andrew L. Mechanisms of Cardiac Arrhythmias. p. 1189-1193. En: The Lancet. Vol. 341, No. 8854, Mayo 1993.*
2. *Cabo, Candido, PhD, and Wit, L. Andrew, PhD. Cellular Electrophysiologic Mechanisms of Cardiac Arrhythmias. p. 517-538. En: Cardiology Clinics. Vol. 15, No. 4, November 1997.*
3. *Zipes, Douglas P. Genesis of Cardiac Arrhythmias: Electrophysiological considerations. p. 548-585. Capítulo 20. En: Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. Eugene Braunwald. W.B. Saunders Company: Philadelphia. 5a ed; 1997.*
4. *Mirvis, David M. Abnormal Automatic Mechanisms. p. 341-349. En: Electrocardiography: A Physiologic Approach. David M. Mirvis. Mosby: Saint Louis. 1993*
5. *Mirvis, David M. Abnormal Conduction Mechanisms. p. 350-365. En: Electrocardiography: A Physiologic Approach. David M. Mirvis. Mosby: Saint Louis. 1993*
6. *Mirvis, David M. Re-entry. p. 366-380. En: Electrocardiography: A Physiologic Approach. David M. Mirvis. Mosby: Saint Louis. 1993*
7. *Jongsma, Habo J. and Rook, Martin B. Morphology and Electrophysiology of Cardiac Gap Junction Channels. p. 115-126. Capítulo 13. En: Cardiac Eelctrophysiology: From Cell to Bedside. Douglas P. Zipes and José Jalife. W.B.Saunders Company:Philadelphia. 1995*
8. *Spach, Madison S. Microscopic Basis of Anisotropic Propagation in the Heart: The Nature of Current Flow at a celular level. p. 204-216. En: Cardiac Eelctrophysiology: From Cell to Bedside. Douglas P. Zipes and José Jalife. W.B.Saunders Company:Philadelphia. 1995*
9. *Marban, Eduardo. Molecular Approaches to Arrhythmogenesis. p. 313-328. En: Molecular Basis of Cardiovascular Disease, A Companion to Braunwald Heart Disease. W.B. Saunders Company: Philadelphia. 1999.*

HIPERTENSIÓN PULMONAR PRIMARIA, FISIOPATOLOGÍA

Jairo Melo, MD.

La hipertensión pulmonar primaria (HPP) es una enfermedad rara que afecta gente joven, principalmente mujeres. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los síntomas aparecen 1-2 años luego del inicio de la enfermedad y que la sobrevida luego de esto es de 2-3 años.

La HPP fue definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la hipertensión pulmonar de etiología desconocida. Esta amplia definición implica una búsqueda exhaustiva de las múltiples causas de hipertensión pulmonar (Tabla 1).

Tabla 1: Causas de Hipertensión Pulmonar

- Enfermedad cardíaca con presión de cuña de la arteria pulmonar elevada
- Cortocircuitos de izquierda a derecha
- Enfermedades congénitas del pulmón, tórax y diafragma
- Enfermedad pulmonar obstructiva
- Enfermedad pulmonar restrictiva
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Trastornos de la ventilación
- Enfermedad tromboembólica
- Hemoglobinopatías
- Estenosis arterial pulmonar

Definición

Existe concenso para definir hipertensión pulmonar cuando la presión media de la arteria pulmonar en reposo es mayor de 25 mmHg o mayor de 30 mmHg con el ejercicio. Desde el punto de vista hemodinámico esta hipertensión pulmonar es definida como "precapilar", lo que implica una presión de cuña normal o en otros términos una presión transpulmonar (Presión pulmonar – presión de cuña) mayor de 15 mmHg.

La hipertensión pulmonar se ha clasificado tradicionalmente de acuerdo con la presión arterial pulmonar media así:

– Leve 26-35 mmHg
– Moderada 36-45 mmHg
– Severa > 45 mmHg.

Causas asociadas

Además de las causas tradicionales de hipertensión pulmonar precapilar, existe una lista de condiciones (Tabla 2) por las cuales la incidencia de hipertensión pulmonar aumenta.

La similitud patogénica entre estas entidades y la HPP es muy significativa y se pueden considerar como enfermedades ''asociadas a la HPP''. Este grupo de enfermedades tiene un perfil clínico y hemodinámico y un pronóstico muy similares a la HPP. De igual forma sus características histopatólogicas son virtualmente idénticas a la forma primaria.

El estudio de estas enfermedades nos permite esclarecer la etiopatogenia de la HPP.

Tabla 2: Enfermedades asociadas a hipertensión pulmonar.

- Infección por el virus VIH
- Hipertensión portal
- Uso de anorexígenos
- Hipertensión pulmonar familiar
- Enfermedad pulmonar veno-oclusiva
- Hemangiomatosis capilar pulmonar

El estudio de las diferentes causas de hipertensión pulmonar "secundaria" ha llevado a un mejor entendimiento de la etiopatogenia de la HPP.

Patología

La respuesta histopatológica de la vasculatura pulmonar a los diferentes factores etiológicos es casi uniforme. En otros términos, las formas asociadas de hipertensión pulmonar y la hipertensión pulmonar secundaria comparten las mismas manifestaciones histopatológicas definidas como arteriopatía plexogénica.

Varios subtipos de manifestaciones patológicas han sido descritas, como son:

1) Hipertrofia de la media
2) Cambios proliferativos e hipertrofia de la media
3) Lesiones plexiformes y arteritis necrotizante.

(Ver Foto 1, pag 277)

La trombosis "in situ" puede estar presente en cualquier estado.

La HPP puede además caracterizarse por otros tipos histopatológicos como son la enfermedad veno-oclusiva y la hemangiomatosis capilar pulmonar.

Sería lógico pensar que cada mecanismo etiopatogénico corresponde a un tipo específico de patrón patológico pero no es así, e inclusive en los casos de HPP familiar, existe una gran heterogeneidad de manifestaciones patológicas.

Cambios histopatológicos característicos en HPP

La arteriopatía plexogénica parece ser una respuesta no específica ante cualquier estímulo y representa simplemente un estadio final común. Este hallazgo ha limitado la utilidad diagnóstica y pronóstica de la evaluación histopatológica tradicional. Por esta razón, las biopsias de pulmón (broncoscópica o a cielo abierto) *no son recomendadas* para pacientes con hipertensión pulmonar, especialmente por los riesgos que esto acarrea. En otras palabras, el riesgo tan alto de una biopsia de pulmón en estos pacientes es innecesario, más aún sabiendo que es poco probable que la biopsia aporte algo al diagnóstico y manejo de la HPP.

Es diferente en aquellos casos en los cuales la necesidad de esclarecer el diagnóstico y de descartar otras patologías como son las enfermedades intersticiales u obstructivas hace necesario establecer un diagnóstico definitivo.

Si se excluyen los casos extremadamente raros de hipertrofia aislada de la capa media que parece tener un componente más reversible de vasoconstricción y probablemente un mejor pronóstico, las demás manifestaciones histopatológicas no presentan ninguna característica clínica ni hemodinámica en particular.

Evidencias en la etiopatogenia de la HPP

Probablemente el mayor reto en la investigación de la hipertensión pulmonar primaria es la incertidumbre acerca del factor inicial o desencadenante. Para el momento de la autopsia o biopsia pulmonar lo único que se puede decir es que existe un compromiso de las arterias pulmonares y que uno de los siguientes cuatro mecanismos ha sido responsable:

1) Vasoconstricción
2) Proliferación de los componentes de la pared vascular
3) Inflamación
4) Trombosis in situ

Dos de los cuatro mecanismos parecen no estar relacionados con el evento inicial: la trombosis, que es un epifenómeno secundario a la interacción entre los factores de la coagulación y la pared vascular, y la inflamación de las paredes de los vasos. (Ver Foto 2 pag 277)

Respuesta vasoconstrictora

Por muchos años la idea de que la vasoconstricción era el evento inicial en la hipertensión pulmonar primaria atrajo a los investigadores. Recientemente se ha demostrado que el tono vascular aumentado es más un factor contributivo.

Actualmente se cree que la injuria endotelial de las pequeñas arteriolas inicia o desencadena un proceso hipertensivo. Esto se ha demostrado en animales a los cuales al producir daño endotelial se induce una respuesta hipertensiva en las arterias pulmonares y luego al anastomosar éstas a la circulación sistémica se pueden desencadenar cambios similares. Sin embargo, es claro que se requiere de otros factores como son el balance entre la vasodilatación y la vasoconstricción que dependen de múltiples agentes como son el óxido nítrico, la prostaciclina, la endotelina y el tromboxano, entre otros.

El común denominador entre las diferentes causas de HPP se cree que es el daño endotelial de las arterias y arteriolas pulmonares. La injuria endotelial genera obstrucción al flujo no sólo como resultado del daño directo, sino también por la vasoconstricción y la trombosis que se desencadena. Una vez iniciado este mecanismo tiende a perpetuarse.

(Figura 1)

La presencia de HPP familiar sugiere una susceptibilidad genética. El patrón hereditario es autosómico dominante con una predominancia de 2:1 del sexo femenino, y con anticipación genética (el trastorno ocurre cada vez a edades más tempranas y con mayor severidad en las siguientes generaciones). Aunque el gen no ha sido aislado, la región más probable es en el brazo largo del cromosoma 2 locus 31. Esta región contiene aproximadamente 7 millones de bases y a pesar de que se ha intentado identificar los genes con propiedades vasoactivas, proliferativas o trombóticas, no ha sido posible detectar un gen específico.

Los estímulos que pueden desencadenar o disparar la HPP son diversos e incluyen:

- Sustancias ingeridas (*anorexígenos*, derivados de las anfetaminas, aceites, extractos de monocratalina, solventes inhalados, anfetaminas, cocaína)
- Infecciones (virus de inmunodeficiencia adquirida VIH)
- Trastornos inflamatorios (enfermedades autoinmunes)
- Genéticamente

Estos diferentes estímulos pueden producir patrones idénticos de injuria endotelial. La vasoconstricción e hipertrofia de la media ocurren tempranamente. Estos fenómenos pueden ser secundarios al daño endotelial producido por diferentes factores desencadenantes que inician una respuesta inespecífica que se caracteriza por una disminución en la produc-

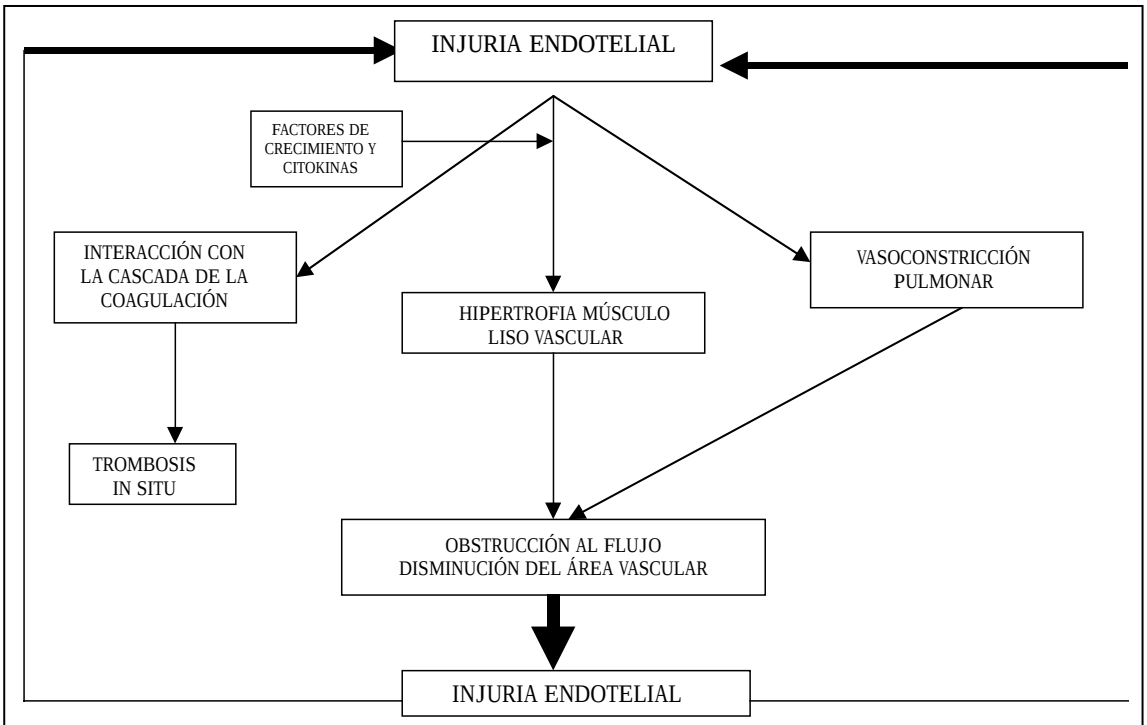


Figura 1.

ción de factores endoteliales vasodilatadores y/o un incremento en los factores endoteliales vasoconstrictores. En los estudios que tratan de explicar el desbalance entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores se ha hecho especial énfasis en el óxido nítrico, la prostaciclina y el tromboxano.

En cuanto a los agentes vasodilatadores, el papel del óxido nítrico cobra cada vez más importancia, y varios estudios han demostrado no sólo una disminución en la producción por la enzima sintetizadora sino también una disminución en su expresión genética. Análisis inmunohistoquímicos sugieren que la expresión de la enzima endotelial sintetizadora del óxido nítrico (eNOS) se encuentra disminuida en pacientes con HPP. Es interesante que en pacientes con cirrosis hepática con hipertensión pulmonar severa, las concentraciones de óxido nítrico exhalado están marcadamente disminuidas; contrario a pacientes con síndrome hepato-pulmonar que cursan con vasodilatación pulmonar sin hipertensión pulmonar, en los cuales se han hallado niveles altos de óxido nítrico. De igual manera los niveles de prostaciclina, un derivado de las prostaglandinas con importante efecto vasodilatador, antiagregante y también con efectos antiproliferativos, están disminuidos en pacientes con hipertensión pulmonar primaria. Esto se da por una disminución

en la excreción urinaria de metabolitos de la prostaciclina.

También se han encontrado concentraciones elevadas de endotelina[1] (un potente vasoconstrictor pulmonar) tanto en la hipertensión pulmonar primaria como en la secundaria, al igual que una expresión aumentada de endotelina por inmunohistoquímica en las arterias pulmonares de estos pacientes.

Otros mediadores vasoactivos parecen tener también un papel importante en la HPP. Es así como las concentraciones de serotonina se encuentran significativamente elevadas en pacientes con hipertensión pulmonar primaria. Esto podría explicar la relación entre las anfetaminas o derivados de la fenfluramina que inhiben la recaptación de serotonina, lo que parece explicar la alta incidencia de hipertensión pulmonar en pacientes que han consumido este tipo de anorexígenos.

Las sustancias anorexígenas fenfluramina y dexfenfluramina que inhiben la recaptación de serotonina, inducen HPP en pacientes con cierta predisposición, por medio de un aumento en la concentración local de serotonina derivada de la plaqueta (un vasoconstrictor pulmonar que promueve el crecimiento vascular).

Un defecto en la actividad de los canales de calcio en las células del músculo liso de las arterias pulmonares parece también contribuir a la vasoconstricción. El calcio intracelular es un importante regulador de la contracción del músculo liso vascular al igual que de la proliferación y crecimiento. La función y concentración de los canales de K^+ regulados por voltaje y que determinan las concentraciones citoplasmáticas de calcio se han encontrado disminuidas en pacientes con HPP.

La expresión aumentada del factor de crecimiento endotelial (FECV), un mitógeno específico de las células endoteliales producido por los macrófagos y las células musculares, parece tener un papel especial en el remodelamiento vascular pulmonar.

La vasoconstricción es seguida por la proliferación de la íntima y fibrosis, trombosis in situ y finalmente cambios plexogénicos.

Respuesta proliferativa

La gran mayoría de la atención en la investigación de la HPP se ha enfocado en la respuesta vasoconstrictora y en la trombosis, ya que estos son los cambios más evidentes. Sin embargo, la administración de vasodilatadores y anticoagulantes ha sido efectiva sólo en una tercera parte de los pacientes, y a pesar de los múltiples intentos por intervenir en la respuesta vasoconstrictora, no existen hasta la fecha terapias encaminadas a contrarrestar o prevenir la respuesta proliferativa y el proceso fibrótico característicos de los pacientes con HPP.

La atención en cuanto a la respuesta proliferativa se ha enfocado en los mecanismos patogénicos que comienzan con la injuria pulmonar y terminan en procesos obstructivos. En los modelos animales con monocortaline, la hipertrofia de la media de los pequeños vasos está acompañada por un incremento en la síntesis de elastina junto con un incremento en el número de fragmentos de elastina, sugiriendo proceso elastolítico. Se ha encontrado una elastasa endógena vascular que destruye la elastina del músculo liso y promueve la proliferación e hiperplasia de éste. El resultado final

de estos fenómenos inducidos por la elastasa es el remodelamiento de la pared del vaso, que comprende la proliferación, migración y apoptosis. En este proceso se involucra la tenascina-C, una glicoproteína que se induce durante este remodelamiento. La inhibición de esta enzima experimentalmente previene o retarda las respuestas proliferativas y migratorias.

Otra rama de la investigación estudia la respuesta obliterativa como resultado de una angiogénesis exagerada, inducida por mitogenes vasculares propios. Esta angiogénesis exagerada es el resultado de una proliferación monoclonal, a diferencia del estímulo policlonal de la hipertensión secundaria.

Respuesta trombótica e inflamatoria

Estas respuestas son consideradas como epifenómenos, o en otros términos, como una respuesta normal al daño endotelial. Esta injuria endotelial causa una respuesta inflamatoria evidenciada por los altos niveles de factores pro-inflamatorios así como de citokinas, y de su clara asociación con múltiples procesos autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjogren, escleroderma etc.).

Similarmente, el daño endotelial desencadena la exposición del colágeno y la activación directa de factores procoagulantes y de la agregación plaquetaria.

Es conocida la importancia de la anticoagulación en pacientes con hipertensión pulmonar, no sólo por los fenómenos ya mencionados, sino también por la predisposición a la trombosis in situ debido a la disminución del diámetro vascular producido por la hipertofia y proliferación vascular.

Conclusión

Aunque este análisis discute únicamente la etiología y patogénesis, también sugiere muchas alternativas terapéuticas.

Hasta la fecha, de las cuatro explicaciones de la etiopatogenia: la proliferación, la vasoconstricción, la trombosis y la inflamación, todas las terapias se han enfocado en la vasoconstricción con terapias como los antagonistas del calcio o más recientemente con el uso de la prostaciclina y el óxido nítrico inhalado. Desde hace varios años se ha demostrado que la sobrevida de pacientes con HPP mejora con terapia anticoagulante y recientemente al estudiar las propiedades antitrombóticas y antiplaquetarias de la prostaciclina, se han abierto nuevas áreas de investigación. De igual manera el uso de la prostaciclina puede tener ciertos efectos antiproliferativos que favorezcan el remodelamiento vascular. Por último, el uso de agentes que pudieran prevenir o bloquear la respuesta inflamatoria generada por la liberación de citokinas no ha sido estudiada clínicamente.

Bibliografía

1. *Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. Circulation 1970; 42:1163-84*
2. *Downing SE, Vidone RA, Brandt HM, et al. The pathogenesis of vascular lesions in experimental hyperkinetic pulmonary hypertension. Am J Pathol 1963; 43:739-65*
3. *Tristani-Firouzi M, Reeve HL, Tolarova S, et al. Oxygeninduced constriction of rabbit ductus arteriosus occurs via inhibition of a 4-amidopyridine–, voltage-sensitive potassium channel. J Clin Invest 1996; 98:1959-65*

4. *Cournand A. Air and blood. In: Fishman AP, Richards DW, eds. Circulation of the blood: men and ideas. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1982; 3-70*
5. *Szidon JP, Fishman AP. Autonomic control of the pulmonary circulation. In: Fishman AP, Hecht HH, eds. The pulmonary circulation and interstitial space. Chicago: University of Chicago, 1969; 239-65*
6. *Romberg E. Ueber sklerose der Lungen arterie. Dtsch Archiv Klin Med 1891; 48:197-206.*
7. *Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension: clinical and haemodynamic study. Am J Med 1951; 11: 686-705.*
8. *Connolly H, Crary J, McGoon M, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. N Engl J Med 1997; 337: 581-88.*
9. *Rubin L. ACCP consensus statement: primary pulmonary hypertension. Chest 1987; 104: 236-50.*
10. *Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. Br Heart J 1958; 2: 557-70.*
11. *McDonnell P, Toye P, Hutchins G. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? Am Rev Respir Dis 1983; 127: 437-41.*
12. *Abenhaim L, Monde Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension: International Primary Pulmonary Hypertension study group. N Engl J Med 1996; 335: 609-16.*
13. *Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1987; 107: 216-23.*
14. *Loyd JE, Butler MG, Foround TM, et al. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:93-97.*
15. *Loyd J, RK, Newman J. Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 194-97.*
16. *Hatano S, Strasser T. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO, 1975:1-46.*
17. *Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease: a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. Circulation 1958; 18: 533-47.*
18. *Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG. Primary pulmonary hypertension: vascular structure, morphometry and responsiveness to vasodilator agents. Circulation 1989; 80:1207-21.*
19. *Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, et al. Histopathology of pulmonary hypertension: a qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in National Heart, Lung, and Blood Institute Primary Pulmonary Hypertension Registry. Circulation 1989; 80: 1198-206.*
20. *Nichols W, Koller D, Slovis B, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31 32. Nat Genet 1997; 15: 277-80.*
21. *Wagenvoort C, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: a pathological study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. Circulation 1970; 42:1163-84.*
22. *Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995; 333: 21s21.*
23. *Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1993; 328: 1732-39.*
24. *Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. Am J Med 1995; 99: 249-54.*
25. *Yuan X-J, Wang J, Juhaszova M, Gaine S, Rubin L. Attenuated K channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 352: 726-27.*
26. *Voelkel N, Tuder R, Weir E. Pathophysiology of primary pulmonary hypertension: from physiology to molecular mechanisms. In: Rubin L, Rich S, eds. Primary pulmonary*

hypertension. New York: Marcel Dekker, 1997: 83-130.

27. *Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension: Primary Pulmonary Hypertension study group. Circulation 1997; 95: 1479-86.*
28. *D'Alonzo G, Gianotti LA, Pohil RL, et al. Comparison of progressive exercise performance of normal subjects and patients with primary pulmonary hypertension. Chest 1987; 92: 57-62.*
29. *Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension: the Primary Pulmonary Hypertension study group. N Engl J Med 1996; 334: 296-302.*
30. *Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. Eur Respir J 1996; 9: 787 94.*
31. *D'Alonzo G, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115: 343-49.*
32. *Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. Lancet 1991; 338: 1173-74.*
33. *Rubin L, Groves B, Reeves J, et al. Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. Circulation 1982; 66: 334-38.*
34. *Oakley C, Sommerville J. Oral contraceptives and progressive pulmonary vascular disease. Lancet 1968; i: 890-91.*
35. *Weir E, Rubin L, Ayres S, et al. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension: experience from the National Institutes of Health Registry on primary pulmonary hypertension. Am Rev Respir Dis 1989;140: 1623-30.*
36. *Higenbottam T, Wells F, Wheeldon D, Wallwork J. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin). Lancet 1984; i: 1046-47.*
37. *Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol): results of a randomized trial. Ann Intern Med 1990; 112: 485 91.*
38. *Fuster V, Steele PM, Edwards WD. Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. Circulation 1984; 70: 580-87.*
39. *Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327: 76-81.*
40. *Higenbottam TW, Spiegelhalter D, Scott JP, et al. Prostacyclin (epoprostenol) and heart-lung transplantation as treatments for severe pulmonary hypertension. Br Heart J 1993; 70: 366-70.*
41. *Pasque MK, Kaiser LR, Dresler CM, Trulock E, Triantafillou AN, Cooper JD. Single lung transplantation for pulmonary hypertension: technical aspects and immediate hemodynamic results. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103: 475-81.*
42. *Oakley C. Primary pulmonary hypertension: case series from the United Kingdom. Chest 1994; 105 (suppl): 29S-32S.*
43. *Brenot F. Primary pulmonary hypertension: case series from France. Chest 1994;105 (suppl): 33S-36S.*
44. *Game S, Rubin L. Medical and surgical treatment options for pulmonary hypertension. Am J Med Sci 1998; 315:179-84.*

TROMBOEMBOLISMO VENOSO, FISIOPATOLOGÍA

Luis Felipe Gómez, MD.

La enfermedad tromboembólica venosa es una causa importante de morbilidad y mortalidad. En los Estados Unidos se calculan 600.000 episodios y se le atribuye una frecuencia de 250.000 hospitalizaciones, además de una incidencia de 1 en 1.000 pobladores por año.[1] Es la tercera causa de muerte, luego de la enfermedad coronaria y la violencia. Su espectro de presentación clínica varía desde la trombosis venosa profunda de los miembros inferiores asociada o no a edema (asintomática), hasta el embolismo pulmonar masivo con una alta mortalidad.[2] Sin el reconocimiento y el adecuado tratamiento, del 10% al 18% de los pacientes fallecen y los que no, pueden presentar una tasa de recurrencias (30%) no despreciable en los próximos doce meses luego del evento. Secuelas como el síndrome post-trombótico en las extremidades inferiores y la hipertensión pulmonar secundaria pueden no ser despreciables y agravar la morbilidad y pronóstico de quienes las padecen.

En el presente artículo presentaremos la fisiopatología de la enfermedad tromboembólica venosa analizando individualmente los sistemas comprometidos en el problema: El sistema venoso periférico y la coagulación sanguínea, la circulación pulmonar, la vía aérea y el corazón.

Sistema venoso periférico

El 90% de los émbolos que terminan alojándose en la circulación pulmonar provienen de las venas de los miembros inferiores, principalmente del sistema venoso profundo, pero también pueden provenir del sistema superficial.[18] La trombosis de las venas de los miembros superiores agrega un 5% al total y el 5% restante han sido generados en el ventrículo derecho.

Para que existan trombos en el sistema venoso humano se requiere de la pérdida parcial de mecanismos protectores anticoagulantes o exceso en los inductores de trombosis. En 1846, Wirchow[3] postuló una triada de eventos fisiopatológicos que permiten la formación de trombos en el sistema vascular. Dicho postulado no ha cambiado desde entonces, y sólo se han agregado causas a los factores de riesgo: hipercoagulabilidad, trauma endotelial y estasis.

Desarrollo de trombosis venosa

El delicado balance entre coagulación y anticoagulación permite el paso fluido de la sangre tanto en las arterias como en las venas. Cuando se presentan anormalidades en dicho balance por deficiencias cuantitativas o cualitativas congénitas (hipercoagulabilidad primaria), o inherentes a enfermedad (hipercoagulabilidad secundaria), la reología se altera (estasis) y el endotelio vascular se traumatiza: entonces aparece la trombosis.

En el lado venoso, a diferencia del arterial, los trombos presentan gran cantidad de fibrina y pobre contenido de plaquetas,[4] son ricos en glóbulos rojos y en factores de coagulación, morfológicamente son hidratados, voluminosos, y tienden a progresar desde el extremo distal de los senos valvulares venosos hacia el corazón.

Los trombos nacen en los senos de las valvas venosas. En estos lugares existe un ambiente

reológico propicio debido a que la velocidad de la sangre es menor y la corriente local presenta rotaciones elipsoidales y casi estáticas, favoreciendo una mayor concentración de factores de coagulación y procoagulantes sobre el endotelio. Se consideran las venas gemelares o del soleus el sitio de iniciación de la TVP (trombosis venosa profunda); al parecer el endotelio de estos vasos posee menor cantidad de fibrinolíticos como el activador de plasminógeno tisular, y es el lugar de menor velocidad de la sangre venosa en toda la circulación.[5]

Una vez el trombo se asienta sobre el seno valvular, las corrientes de flujo cambian localmente y se disminuye el área de la vena, produciendo mayor estenosis y mayor fuerza de rozamiento o cizallamiento con la consecuente disminución en la velocidad distal. Lo anterior permite el crecimiento del trombo que, al ocluir la luz, se propaga distalmente.

Luego de la oclusión ocurre la adherencia, fenómeno en el que participan activamente leucocitos que "deshidratan" el trombo luego de denaturalizar y estabilizar los enlaces de fibrina. Esto sucede en los primeros 5 a 10 días del evento y se considera el tiempo "propicio" para la fragmentación y embolia al corazón y pulmón. El por qué ocurre en algunos pacientes y en otros no, es desconocido, pero factores como mayor extensión y volumen de la trombosis y la proximidad al corazón son determinantes (embolizan más frecuentemente las venas por encima del ligamento inguinal que las de la pantorrilla).

El tercer paso es la retracción, que ocurre luego de la segunda semana y su duración es variable. La retracción permite el paso de flujo a colaterales vecinas; en este fenómeno quedan involucradas las valvas, que quedan insuficientes debido al amarre que les produce el trombo al fijarse a la pared.

La recanalización y el tiempo que ésta tarda es variable y depende de la extensión y localización de la trombosis; las distales o debajo de la pantorrilla, tienen un curso favorable, recanalizándose en algo menos de un mes en el 100% de los pacientes. Las que comprometen por debajo del ligamento inguinal se recanalizan casi en su totalidad en 45 a 90 días, y las que comprometen el territorio pélvico (iliofemorales) pueden tardar hasta 6 meses o no recanalizar en el 21% de los pacientes, quedando como secuelas hipertensión venosa obstructiva y edema residual.[7]

La frecuencia del síndrome post-trombótico es directamente proporcional a la extensión de la trombosis.

Factores de riesgo para desarrollar trombosis venosa

Los riesgos son condiciones asociadas a un incremento en la incidencia de una enfermendad. El peso del riesgo en la TVP cae en el fenómeno de la estasis, luego en los fenómenos de la hipercoagulabilidad y posteriormente en el trauma vascular. Los riesgos pueden ser divididos en adquiridos, heredados y de causa desconocida (Tabla 1).

Algunas causas adquiridas

Edad: La edad es un factor de riesgo independiente: con el envejecimiento se disminuyen las propiedades protectoras antitrombóticas endoteliales. Antes de la edad de 40 años se

Adquiridos	Heredados	Desconocido
Edad	Factor V (Leyden)	Hiperhomocisteinemia
Trombosis previa	Deficiencia de proteína C	Altos niveles de Fac VIII
Cirugía mayor	Deficiencia de proteína S	
Inmobilización	Def. protrombina 20210ª	
Cirugía ortopédica	Disfibrinogenemia	
Malignidad		
Reemplazo hormonal		
Anticonceptivos orales		
Embarazo		
Enfermedad mieloproliferativa		
Síndrome antifosfolípido		
Policitemia vera		

Tabla 1: Factores de riesgo para desarrollar trombosis venosa profunda.

calcula que una persona puede tener el riesgo de sufrir un evento de 1 en 10.000 de la población general, mientras que por encima de 75 años, la posibilidad de sufrir un evento es de uno en cien. El tener una anormalidad frecuente como resistencia a la PCA de la coagulación triplica el riesgo.[8] La edad avanzada tambien favorece las altas concentraciones de homocisteína, tóxicas para el endotelio vascular no solamente venoso, sino arterial.

Enfermedad maligna o neoplasia: El cáncer es un factor de riesgo independiente para TVP; neoplasias de pulmón, páncreas y próstata presentan mayor riesgo de trombosis debido a un aumento del factor tisular y de sustancias antifibrinolíticas que inciden sobre el balance protrombogénico.

Fenómenos obstructivos mecánicos y producción de procoagulantes por las células cancerosas también son causales de la formación de trombosis en este grupo de enfermos.[9]

Se calcula que entre el 10 y 20% de los pacientes con tromboembolismo venoso pueden tener cáncer o desarrollarlo durante el primer año del diagnóstico; a su vez, el riesgo de trombosis venosa está incrementado en siete veces en el paciente con enfermedad neoplásica.[10]

Cirugía y trauma: La cirugía es uno de los factores de riesgo más poderosos que inducen trombosis. Los procedimientos sobre cadera, remplazo de rodilla y columna pueden alcanzar frecuencias de trombosis venosa hasta del 60%. La cirugía ginecológica, urológica y abdominal presentan riesgos no despreciables entre el 25 y 30%. La causa probable es el aumento de factor tisular circulante luego del trauma de tejidos.

Inmovilización: El solo factor de la inmovilidad conlleva a un riesgo del 15% con respecto a la población activa. Parálisis, férulas y escayolas, anestesia general y epidural, permiten un enlentecimiento del flujo sanguíneo a nivel de los músculos gemelares, permitiendo el contacto de los factores de coagulación con el subendotelio. También la estasis favorece la separación de espacios intercelulares endoteliales con la exposición del factor de contacto, del colágeno y la activación de la vía intrínseca.

Anticonceptivos y consumo de hormonas: Los contraceptivos orales inducen trombosis por un incremento en la producción de factores de coagulación y disminución en la fibrinolisis. El solo hecho de consumir anticonceptivos cuadriplica el riesgo de una población con respecto a otra que no los consume. Los anticonceptivos de concentraciones menores y los de segunda o tercera generación no han podido reducir el riesgo de eventos. No es claro si la presencia de anormalidades como resistencia a la proteína C activada, la obesidad y la edad, inciden en las poblaciones previamente estudiadas.[11] La terapia hormonal de reemplazo también presenta un incremento en el riesgo de desarrollar trombosis venosa aun si reconocemos unas concentraciones menores de estradiol en estas preparaciones con respecto a los anticonceptivos orales.

Embarazo y puerperio: En situación de embarazo y puerperio, pero especialmente en este último período, el riesgo de desarrollar tromboembolismo se incrementa; dicho riesgo se duplica si el paciente ha tenido un evento previo de trombosis venoso o tiene anormalidades del tipo hipercoagulabilidad primaria. El aumento en los factores de coagulación, el incremento en el factor tisular circulante en el postparto inmediato y el factor mecánico del útero grávido son algunas de las explicaciones del por qué de ese aumento en el riesgo.

Síndrome de anticuerpos anticardiolipinas: Fue inicialmente descrito en pacientes con LES cuyo tiempo de tromboplastina parcial estaba aumentado en el laboratorio. El anterior fenómeno se denominó l anticoagulante lúpico, variando con el tiempo al documentarse un síndrome independiente del LES caracterizado por anticuerpos contra los fosfolípidos de membrana plaquetaria y edotelial, expresado clínicamente como trombosis tanto arterial como venosa.

Fisiopatológicamente la trombosis se explica debido a lesión endotelial directa (disminución del activador de plasminógeno tisular, disminución en la producción de prostaciclinas), aumento en la agregación plaquetaria, o ambas.

Otras: Dentro de las causas adquiridas de trombosis se encuentran la policitemia vera, las enfermedades mieloproliferativas, la enfermedad inflamatoria intestinal, y el síndrome nefrótico. En estas dos últimas, la pérdida de proteínas anticoagulantes como la antitrombina III son causales del incremento del riesgo para padecer trombosis.

Algunas causas heredadas de trombosis venosa

Deficiencias cuantitativas de los anticoagulantes naturales: proteínas C y S. Son escasas

en la población general y se calcula una prevalencia por debajo del 2%, siendo un poco mayor para la proteína C. Dichas deficiencias incrementan el riesgo de trombosis en los portadores, aunque de forma leve y no significativa. La deficiencia de antitrombina III contribuye con el 1% del total de las trombosis venosas que ocurren en pacientes por lo general menores, y quienes son portadores cargan con un riesgo de cinco veces con respecto a la población no portadora de desarrollar TVP.

Factor V Leiden: Entre poblaciones de raza blanca, el más común de los defectos genéticos asociados a tromboembolismo venoso es la resistencia a la proteína C activada de la coagulación. Esta mutación descrita por Dalback en 1993, ocurre en la molécula de la proteína C, anticoagulante natural que inactiva factores aceleradores de la coagulación en las ramas intrínseca y extrínseca. El retardo en la activación del anticoagulante favorece principalmente la trombosis en el lado venoso y se calcula una prevalencia en la población general del 2 al 15%.[12] Algunos autores han descrito asociaciones de resistencia de PCA en eventos trombóticos arteriales, pero en este último tópico no hay claridad, como sí ocurre en la trombosis venosa.

El portador homozigoto del factor Leiden presenta un riesgo altísimo de casi ochenta veces de desarrollar trombosis, mientras el heterozigoto lo presenta entre cuatro y ocho veces.

Protrombina 20210A: Recientemente se ha descrito una mutación en la región 3' de la posición 20210 A de la molécula de la protrombina. Se calcula que dicha anormalidad está presente en el 18% de familias con diátesis trombótica y en el 7% de pacientes que sufren su primer evento. La prevalencia en la población general no es despreciable y se calcula en el 2%.[13]

Otras anormalidades asociadas a un alto riesgo de trombosis venosa:

Hiperomocisteinemia: Niveles elevados de homoscisteína están asociados a trombosis venosa; se calcula que entre el 10% y el 15% de los pacientes con tromboembolismo venoso tienen esta anormalidad. La deficiencia puede ser genética o adquirida. En esta última es importante la baja ingesta de vitamina B6, B12 y ácido fólico, que elevan los niveles plasmáticos de homocisteína. La deficiencia de cistatiónB-sintetasa puede ser heterozigota (la más frecuente) u homozigota (Homocistinuria clásica).

Altos niveles de factor VIII en plasma y resistencia a la proteína C no causada por el factor V (Factor Candbrigde), son causas no tan frecuentes encontradas en los pacientes con trombosis venosa.

Embolismo pulmonar, fisiopatología y manifestaciones clínicas [19]

Las manifestaciones clínicas de la embolia pulmonar dependen del impacto que produce el émbolo sobre la vasculatura receptora y de la respuesta vasoconstrictora de ésta al fenómeno oclusivo trombótico. Luego el émbolo no se comporta únicamente como oclusor, sino como inductor de vasoconstricción.

Podríamos dividir las manifestaciones de la

embolia en pacientes asintomáticos, con embolia pulmonar y con cor pulmonale agudo.

Pacientes asintomáticos

Entre un 40% y 60% de los pacientes que presentan trombosis venosa profunda de miembros inferiores pueden tener embolias pulmonares documentadas por métodos de gamagrafía ventilación perfusión pulmonar, y encontrarse asintomáticos.[14] Lo anterior confirma la gran complacencia o capacidad de reserva de la circulación pulmonar a pequeños émbolos o a un porcentaje de obstrucción menor. Se calcula que una oclusión menor del 13% o de pequeños trombos puede cursar asintomática y sin afectar la oxemia.

Al contrario, si evaluamos con métodos de diagnóstico no invasivo las extremidades inferiores de pacientes a quienes clínica y gamagráficamente se les ha documentado embolia pulmonar, encontraremos hasta en un 29% de los casos estudios positivos.

Embolia pulmonar

Hipoxemia

El embolismo pulmonar cursa con hipoxemia en la casi totalidad de los casos. Se podría decir que solamente 6% de los pacientes con embolia pulmonar tiene oxemia normal, y el 94% restante presenta disminución en los valores normales.

El fenómeno hemodinámico de base para que ocurra hipoxemia es el aumento en la resistencia al flujo en las arterias pulmonares con la consecuente derivación del flujo o shunt. La circulación pulmonar es un sistema de baja resistencia que permite una distribución adecuada del flujo sanguíneo con mayor perfusión en las bases que en el vértice, y una relación 1:1 de ventilación/perfusión en la mitad del pulmón. De por sí, el trombo o los trombos que han embolizado producen una disminución del área de corte de la circulación pulmonar; así, al disminuir el radio de la vasculatura pulmonar, la resistencia se incrementa cuatro veces con respecto al área de corte original (I) $R = 8Lv/r4$ (I)

Donde R = Resistencia L = Longitud del vaso o sistema y r = radio del vaso en corte trasversal.

No solamente el paquete trombótico se comporta como obtructor mecánico al flujo sino como un inductor farmacológico. La respuesta de los vasos sanguíneos a ciertos productos del trombo como la serotonina y el factor agregante plaquetario, es la inducción de vasoconstricción, deprimiendo las respuestas vasodilatadoras locales y disminuyendo la concentración de prostaciclinas y óxido nítrico.[15] La vasoconstricción en la circulación pulmonar aumentaría la resistencia ya afectada por el efecto mecánico de reducción del área descrito arriba. Ambos producen una derivación del flujo (Shunt) hacia áreas con mejor ventilación y menor resistencia vascular pulmonar, alterando la relación de ventilación/ perfusión del sistema y llevando al paciente a la consecuente hipoxemia. A mayor oclusión, mayor incremento en la resistencia y aumento de la presión de la arteria pulmonar, y mayor hipoxemia (Gráfico 1).

La serotonina derivada de las plaquetas del trombo también produce broncoconstricción e irritación de la vía aérea. Lo anterior se tradu-

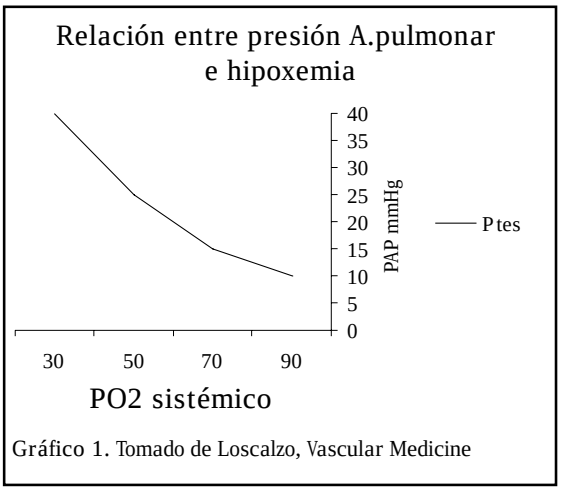


Gráfico 1. Tomado de Loscalzo, Vascular Medicine

ce fisiopatológicamente en un incremento de la resistencia en la vía aérea, hipoventilación local e incremento del shunt. Clínicamente ocurrirá disnea, taquipnea y tos con cambios auscultatorios pulmonares (sibilancias, derrame pleural en caso de infarto pulmonar y disminución del murmullo vesicular) o sin ellos, y con disminución por barrido del CO_2 o hipocapnia.

Puede presentarse edema pulmonar local, incrementando la resistencia al flujo, facilitando el shunt y la hipoxemia. La oclusión de las arterias nutricias bronquiales conducirá a infarto pulmonar, manifestado clínicamente por dolor torácico, hemoptisis y signos de derrame pleural.

Hipertensión pulmonar

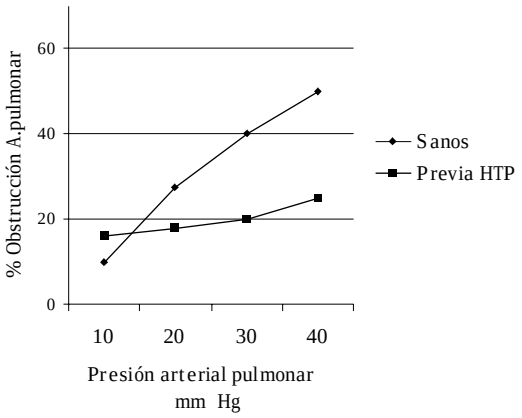
El segundo evento fisiológico dentro del impacto hemodinámico sobre la vasculatura pulmonar es la hipertensión pulmonar. Para que exista un aumento en la presión de la arteria pulmonar por encima de 40mm de Hg se requiere de una oclusión por lo menos del 50% de los vasos arteriales pulmonares. Estudios en animales de experimentación demuestran que la oclusión de la mitad de los vasos incrementa a esos niveles la presión dentro de la vasculatura pulmonar y el ventrículo derecho. En pacientes con vasculatura pulmonar normal y sin historia de falla cardíaca, la oclusión angiográfica de un 25% al 30 % de la vasculatura pulmonar puede elevar a cifras entre 30 y 40mm de Hg la presión dentro de la arteria pulmonar inmediatamente luego de la embolia. En estas condiciones, el émbolo de por sí como reductor del área de flujo no explicaría la hipertensión pulmonar, pero este fenómeno sí sería explicado por la vasoconstricción inducida por el trombo y la hipoxemia, que aumentarían el porcentaje obstructivo, en este caso funcional y no detectado por angiografía.

En un paciente con enfermedad cardíaca o vascular pulmonar previa, una menor reducción en el área de obstrucción al flujo produciría con mayor facilidad una descompensación hemodinámica. El paciente parte con la desventaja preembólica de una menor área de distensibilidad vascular y con hipertensión pulmonar (Ver Gráfica 2).

Función ventricular derecha

En el paciente con función ventricular previamente normal, el incremento en la presión de la arteria pulmonar puede o no elevar las presiones intracavitarias derechas. Lo anterior depende de la reserva y de la severidad de la oclusión. Cuando la presión arterial pulmonar está por encima de 40 mm de Hg se podrán elevar las presiones no sólo en el ventrículo sino tambien en la aurícula derechos y el

Relación entre obstrucción angiográfica y presión de la arteria pulmonar



Gráfica 2. Relación entre la presión de la arteria pulmonar y el % de obstrucción del sistema en pacientes sanos o con enfermedad cardiopulmonar previa. Tomado de Loscalzo Vascular Medicine

paciente tendrá venas distendidas y aumento de la presión venosa central. La hipoxemia resultante de la oclusión llevará al paciente a presentar un incremento en el tono y descarga simpática con el resultante aumento del índice cardíaco manifestado por taquicardia y un aumento en el volumen latido que tratará de compensar la oclusión. En un individuo con disminución previa en la reserva cardiopulmonar y con una oclusión sobreagregada, o aun siendo sano con una oclusión masiva o mayor del 50%, la falla ventricular derecha sería inminente.

Cor pulmonale y colapso ventricular

El incremento de las presiones intracavitarias derechas y la caída en el índice llevarán a dilatación ventricular derecha con desplazamiento del septo interventricular y disminución del llenado ventricular izquierdo, insuficiencia pulmonar y tricuspídea, dilatación de la aurícula derecha y agravamiento de la hipoxemia y del shunt.

La hipoxemia deteriorará la contractilidad ventricular tanto derecha como izquierda, incrementando aún más la hipoxemia y agravando el compromiso hemodinámico. La disminución del volumen intraventricular izquierdo por desplazamiento del septo, el bajo gasto cardíaco por disminución de la precarga y del volumen latido, la comunicación de derecha a izquierda a través de un foramen oval permeable (hasta en el 30% de la población) y el deterioro en la perfusión coronaria lleva al paciente al colapso hemodinámico y el shock.

La hipofunción ventricular derecha es fácilmente detectada por ecocardiografía y es una herramienta no solamente diagnóstica sino pronóstica y de orientación terapéutica.

Afortunadamente sólo 5% de los pacientes con tromboembolismo venoso se presentan con shock o deterioro hemodinámico severo, pero 40% de los pacientes con presión arterial normal pueden tener disminución en la contractilidad del ventrículo derecho, siendo este marcador un factor crítico en cuanto al pronóstico del paciente con tromboembolismo.[16] Se conoce que el riesgo de muerte por esta causa está incrementado el doble en las primeras dos semanas del evento y en tres veces durante el siguiente año en los pacientes con dicha anormalidad.

Resumen

La enfermedad tromboembólica venosa sigue siendo una importante causa de morbimortali-

dad. Los factores de riesgo para desarrollarla pueden ser adquiridos o heredados, y circunstancias que favorezcan estasis y trauma vascular la precipitarán. Dentro de los factores heredados es importante el reconocimiento del factor Leiden o resistencia a la proteína C activada de la coagulación, que explica el 70% de los eventos tromboembólicos. La recanalización venosa en la TVP es un proceso variable y depende de la extensión de la trombosis. La hipoxemia y la hipertensión pulmonar son las principales anormalidades hemodinámicas en los pacientes con embolismo. La ecocardiografía es un método valioso que puede determinar el grado de disfunción ventricular derecha y el pronóstico.

En la última década, el tratamiento de la embolia pulmonar ha cambiado dramáticamente hacia una eficaz y rápida corrección de las anormalidades hemodinámicas con que se presenta el paciente, sin que esto halla demostrado una disminución marcada en la mortalidad a largo plazo. La prevención es sin lugar a duda el punto más importante en que se debe seguir insistiendo.

Bibliografía

1. *Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ et al, A population based perspectives of the hospital incidence and case fatality rate of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A Wordcester DVT study. Arch Intern Med 1991; 151; 933-38.*
2. *Goldhaber SZ, De Rosa M, Visani L. International Cooperative pulmonary embolism registry detect High mortality rate. Circulation 1997; 96; Suppl: 1: 1-159.*
3. *Wirchow. Die verstupfung de lungen arteries und fulgen. Beitr exp path physiol, 1846:21.*
4. *Browse N.L, Burnard K G, Lea Thomas M: Pathology of Deep vein thrombosis, in Diseases of the veins, chapter 16, pag 440-63. Arnold, London, Baltimore, 1988.*
5. *Nicolaides AN, Flebographic evidence of low velocity in soleus veins. British Journal of Radiology, 1971, 44; 653-657.*
6. *Rosemberg R, Aird William. Mechanism of disease: Vascular bed specific hemostasis and hipercoagulable state. New Eng Journal of Medicine, 1999; 340, 20, 1555-1562.*
7. *Gomez Luis F. Tiempo de recanalización venosa y reflujo valvular, luego de trombosis venosa de miembros inferiores, seguimiento con ultrasonido a color, en prensa Patol Vasc, 2000*
8. *Nordostom M, Lindblad B, Berquist D, Kjellstrom TA. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. J intern Med, 1992; 232; 155-60*
9. *Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy; a review. Semin thromb Haemost. 1992; 18; 353-369*
10. *NordostomM, Lindblad B, Anderson H, BerquistK. Deep vein thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study . BMJ 1994; 3078; 891-94*
11. *Andersen BS, Olsen J, Nielsen GL, Steffensen FH, Sorensen HT, Baech J. Third generation oral contraceptives and heritable thrombofilia as risk factors for non fatal venous thromboembolism. Tromb Haemost. 1998; 79; 28-31.*
12. *ReesDC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. Lancet. 1995; 346; 1133-34.*
13. *Roseendal FR, Doggen CJM, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, BernardiF, Cunning AM. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. Thromb Haemost. 1998; 80:322-369.*
14. *MoserKM, FedulloPK, Littejhon JK et als.Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep*

venous thrombosis. JAMA 1994, 271; 1908.

15. *Elliott GG, Pulmonary physiology during pulmonary embolism. CHEST, 1992; Suppl; 163-171.*
16. *Ribeeiro A, Lindmarker P et al. Echocardiography doppler in pulmonary: Right ventricular disfunction as a predictor of mortality rate. Am Heart Journal; 1997; 134:479-87.*
17. *Goldhaber S. Medical progress: Pulmonary embolism. N Eng J of Med 1998; 339; 2:*
18. *VerlatoF, Zuchetta P, Prondoni P, Comporese G et al. An unexpectedly high rate of pulmonary embolism in patients with superficial thrombophlebitis of the thigh. J of Vasc Surg 1999; 30 1113-5.*
19. *Sasahara A A, McIntyre K, Giussepe Cella. Pulmonary thromboembolic disease. In Vascular Medicine, cap 38,pp 1049- 1070. Loscalzo, Creager y Dzau, Little Brown, Boston, 1992.*

ENFERMEDAD ARTERIAL OCLUSIVA CRÓNICA DE LOS MIEMBROS INFERIORES: PRINCIPIOS HEMODINÁMICOS

Alvaro Escobar, MD.

Introducción

La ateroesclerosis es la causa más frecuente de enfermedad arterial oclusiva de los miembros inferiores. En sus etapas más tempranas la disminución del flujo sanguíneo se hace aparente solamente durante el ejercicio (claudicación intermitente), pero cuando el proceso obstructivo es severo y difuso se produce isquemia aun en estados de reposo, lo cual puede llevar a la pérdida parcial o total de la extremidad. Puesto que la ateroesclerosis compromete más comúnmente las arterias femoral superficial y poplítea, la claudicación intermitente es más frecuente en las pantorrillas. La bifurcación aortoilíaca es el sitio que le sigue en frecuencia, produciendo síntomas de claudicación a nivel de las caderas y muslos, así como también en las pantorrillas.[1]

Es conveniente dividir los vasos que llevan la sangre a las extremidades inferiores en tres segmentos funcionales y anatómicos diferentes. Las arterias de influjo o "cabeza de perfusión", las arterias de conducción y las arterias de eflujo o "runoff". Cada uno de estos segmentos tiene un comportamiento hemodinámico característico y la presencia de lesiones obstructivas produce consecuencias fisiológicas y funcionales diferentes. El factor que más limita el flujo de la sangre a los miembros inferiores es la severidad de las lesiones obstructivas. Sin embargo, la presencia de vasos colaterales, el gasto cardíaco, la longitud y morfología de las obstrucciones, la viscosidad de la sangre y la resistencia vascular determinan en última instancia la severidad del fenómeno isquémico distal.[2]

Los estudios epidemiológicos demuestran que el 5% de los hombres y el 2.5% de las mujeres mayores de 60 años presentan claudicación intermitente de los miembros inferiores.[3, 4] Esta enfermedad característicamente progresa en forma lenta. El 65% de los pacientes presentan los mismos síntomas durante los primeros 7 a 10 años de seguimiento; el 30% requieren de algún tipo de intervención por empeoramiento de su estado funcional, y alrededor de un 10% sufren la amputación de algún segmento de la extremidad inferior durante este período de tiempo.[5, 6, 7] El objetivo primordial del tratamiento es eliminar los síntomas producidos por la isquemia crónica y prevenir la oclusión del lumen de los vasos por las placas ateroescleróticas estenosantes.[8]

Anatomía funcional

Las arterias que transportan la sangre a los miembros inferiores hacen parte de un circuito hemodinámico complejo el cual se puede desagregar desde el punto de vista anatómico y funcional en 3 grupos diferentes. *Los vasos de influjo o "cabeza de perfusión"* lo constituyen la aorta abdominal y las arterias ilíacas; *los vasos de conducción* lo conforman las arterias femoral común, femoral profunda, femoral superficial y poplítea y por último *las arterias de eflujo o "runoff "*, del cual hacen parte las arterias tibial anterior, tronco tibio-peroneo, arteria tibial posterior y peronea [2] (Figura 1).

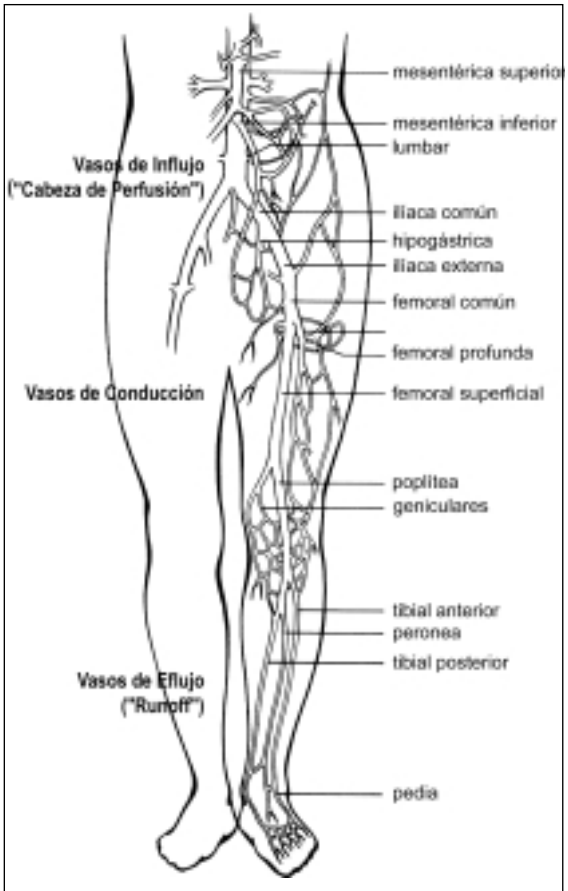


Figura 1. Circulación arterial y vasos colaterales de los miembros inferiores.

El flujo sanguíneo a las extremidades es directamente proporcional a la presión arterial e inversamente proporcional a la resistencia vascular periférica.[9] En condiciones normales las arteriolas y capilares de los vasos de ''runoff'' generan una altísima resistencia al flujo de la sangre (97% de la resistencia total); sin embargo, la resistencia impuesta por los vasos de influjo y conducción es tan pequeña que se mantiene un flujo arterial constante de 300 a 400 ml. por minuto.[10] Durante el ejercicio las arteriolas y capilares de los miembros inferiores se dilatan en respuesta a los metabolitos generados por la fosforilación oxidativa. Esto trae como consecuencia una disminución marcada en la resistencia vascular lo cual permite aumentar el flujo sanguíneo entre unas 5 a 10 veces, alcanzando nuevamente el valor de reposo durante los primeros 5 minutos después de suspendido el ejercicio (Figura 2).[11, 12]

Índice tobillo-brazo

A medida que las ondas de presión viajan desde la aorta ascendente hasta la parte más distal de los miembros inferiores, la presión sistólica aumenta y la presión diastólica disminuye (Figura 3).[13] Este fenómeno se debe a la reflexión de las ondas de presión cuando éstas alcanzan un sistema de alta resistencia. Por lo tanto, en posición supina la presión sistólica en las arterias tibiales a nivel del tobillo debe ser

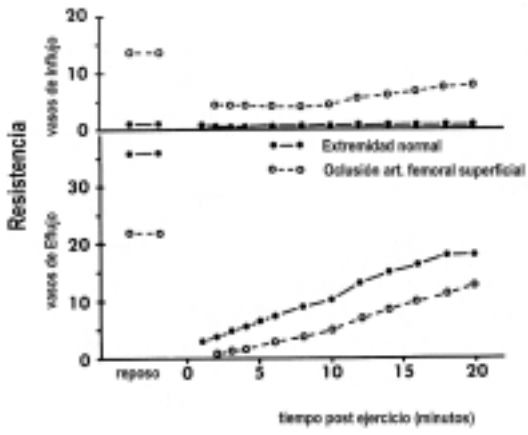


Figura 2. Resistencia al flujo de la sangre impuesta a las arterias de Influjo y Eflujo en reposo después de efectuar 3 minutos de ejercicio. Observe las diferencias que existen entre un paciente normal y otro con oclusión de la arteria femoral superficial. (vaso de conducción).

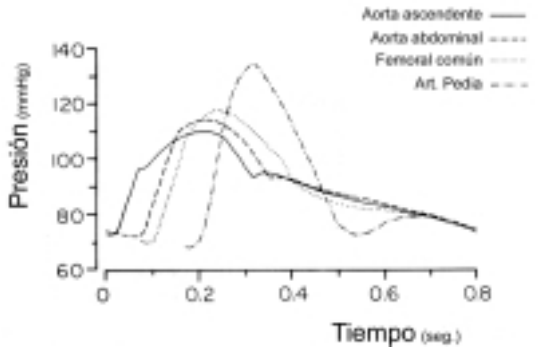


Figura 3. Ilustra el fenómeno de reflexión de las ondas de presión. Note el incremento en la presión sistólica a nivel de arteria pedia.

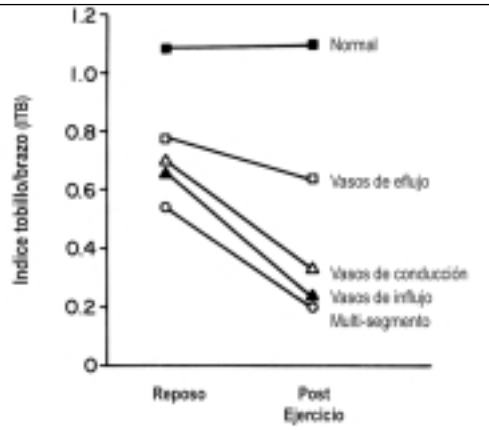


Figura 4. Índice tobillo/brazo obtenido en reposo y después de ejercicio en personas normales y en pacientes con lesiones ateroescleróticas estenosantes localizadas en diferentes segmentos del árbol arterial de los miembros inferiores.

al menos un 10% mayor que la obtenida en la arteria braquial y no debe existir ningún gradiente de presión en reposo o durante el ejercicio entre la aorta y las arterias tibiales a nivel del pie.[14]

El índice tobillo-brazo (ITB) resulta de dividir el valor de la presión sistólica obtenido a nivel del tobillo por el valor obtenido en la arteria braquial. Su valor normal es de 1.1 y sólo en muy raras ocasiones se puede encontrar un ITB tan bajo como 0.92 en personas sin lesiones obstructivas.[15] Este índice carece de valor en situaciones en las cuales no es posible ocluir el flujo de la sangre mediante compresión neumática, como ocurre en algunos pacientes con calcificación marcada de la capa media de las arterias tibiales. Como se ilustra en la Figura 4, el ITB varía de acuerdo con el lugar anatómico donde se encuentren las lesiones. Cuando las obstrucciones están por debajo de la rodilla (arterias de "runoff"), el ITB es mayor que cuando se localizan a nivel de las arterias ilíacas. Este hallazgo simplemente refleja la magnitud del compromiso hemodinámico que produce una lesión en un momento dado (Figura 5).[16]

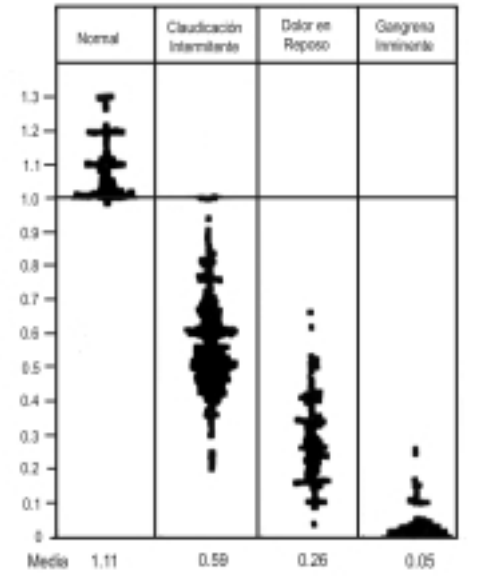


Figura 5. Correlación entre el índice tobillo/brazo y magnitud del compromiso del flujo arterial a los miembros inferiores. A menor índice mayor severidad del proceso isquémico distal.

Principios hemodinámicos

Se considera que una lesión obstructiva en el árbol arterial es hemodinámicamente significativa cuando la resistencia que ésta opone al flujo de la sangre es lo suficientemente alta como para interferir con el transporte eficiente del oxígeno a los lechos capilares distales.[17] Cabe entonces preguntar: ¿Qué tan severa debe ser la obstrucción producida por una placa de ateroma para disminuir significativamente el flujo de la sangre? En modelos experimentales simples se producen cambios significativos cuando el área de la luz del vaso se reduce en un 75%. Si la obstrucción es simétrica esto corresponde a una disminución en el diámetro de la luz del vaso de un 50% aproximadamente.[18] En la circulación periférica la situación es mucho más compleja cuando se trata de determinar si una lesión obstructiva es o no hemodinámicamente significativa.[19,20] Es cierto que la variable de mayor peso posiblemente sea la severidad de la estenosis. Sin embargo, el gasto cardíaco, la resistencia vascular del lecho distal a la obstrucción, la longitud y morfología de la lesión, la presencia de circulación colateral y la viscosidad de la sangre determinan en última instancia la severidad del fenómeno isquémico distal.[21, 22]

Con ciertas limitaciones, la resistencia que impone una lesión al flujo de la sangre puede ser calculada utilizando la siguiente fórmula:[23, 24]

$$R = \frac{8h\,L}{\pi\, r4} = V \times \frac{8Lh}{r2} = \Delta P$$

R = resistencia al flujo
h = viscosidad
r = radio
L = longitud
V = velocidad de flujo
ΔP = pérdida de energía

De esta ecuación podemos deducir que la disminución en el flujo sanguíneo *(pérdida de energía cinética)* que se produce al pasar por una placa ateroesclerótica es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio del sitio más estrecho y directamente proporcional a la longitud de la lesión. Puesto que el radio de la luz es una función exponencial, después de alcanzar un punto crítico reducciones pequeñas en la luz del vaso tienen un efecto muy marcado en la disminución del flujo arterial distal (Figura 6).[24]

Figura 6. Impacto del área de la estenosis en el gradiente de presión a diferentes velocidades de flujo (Q).

De la fórmula anterior también podemos concluir que existen otros factores que se deben tener en cuenta al momento de juzgar el significado hemodinámico de una obstrucción. En un sistema de alto flujo y baja resistencia (arterias de influjo o "cabeza de perfusión") una lesión produce un compromiso más marcado del flujo arterial que una obstrucción de iguales características localizada en un sistema de flujo lento y alta resistencia, como lo son las arterias de eflujo o "runoff". (Figura 7).[25] En consecuencia, el que una lesión sea o no significativa depende en buena parte de la *resistencia vascular distal* al sitio de la obstrucción. Cuando la resistencia vascular es baja, las lesiones se hacen significativas teniendo un menor compromiso de la luz del vaso. Durante el ejercicio la resistencia periférica en los miembros inferiores disminuye notablemente, por lo cual lesiones que no parecen ser severas comprometen el flujo de la sangre en forma significativa. Esta es la razón por la cual lesiones ateroescleróticas localizadas en la aorta abdominal y en las arterias ilíacas desencadenan una claudicación marcada durante el ejercicio, aun cuando angiográficamente no parezcan severas.[26]

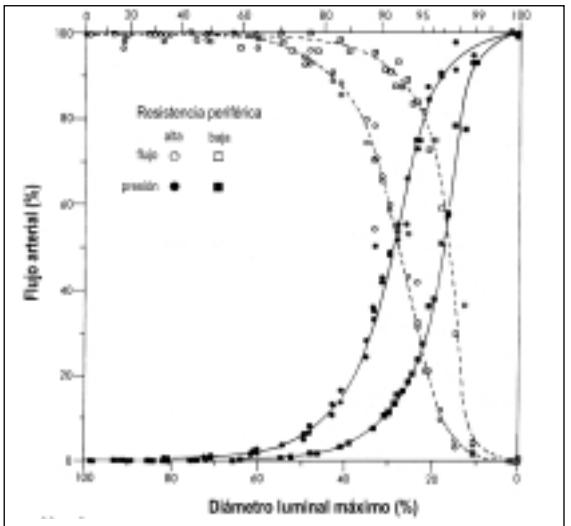


Figura 7. Representa la relación que existe entre flujo sanguíneo y severidad de la estenosis cuando la resistencia periférica distal al sitio de la lesión es alta o baja. A mayor estenosis mayor compromiso del flujo arterial distal. Este efecto es más marcado si la resistencia periférica distal al sitio de la lesión es menor.

La *longitud* de la lesión es otro factor que se debe analizar. La cantidad de energía cinética que se pierde cuando la sangre en movimiento cruza una lesión obstructiva está en relación directa con la *viscosidad* (8Lh).[27] A mayor hematocrito, mayor es la disminución en el flujo distal. Adicionalmente, existe una pérdida de energía muy importante a nivel de los sitios de entrada y salida de las placas de ateroma, lo cual a su vez está influenciado por la *morfología* de estos lugares. Esto significa que dos lesiones separadas de igual longitud y diámetro producen un mayor compromiso hemodinámico que una "lesión única" cuya longitud es igual a la suma de las longitudes de las lesiones separadas.[28] Se produce mucho menos compromiso del flujo arterial cuando la luz del vaso se estrecha gradualmente que cuando su cambio es abrupto, o cuando la lesión es concéntrica comparada con una excéntrica. Si existe dilatación postestenótica de la arteria enferma, la pérdida de energía cinética es aún mayor, pues la aceleración de la sangre que se genera al pasar por el sitio estrecho se disipa en forma de múltiples "jets" con marcado flujo turbulento (Figura 8).[29] Es importante recordar que en la ecuación utilizada para calcular la resistencia al flujo de la sangre, la longitud no es un factor exponencial como lo es el radio. Duplicando la longitud se duplican las pérdidas

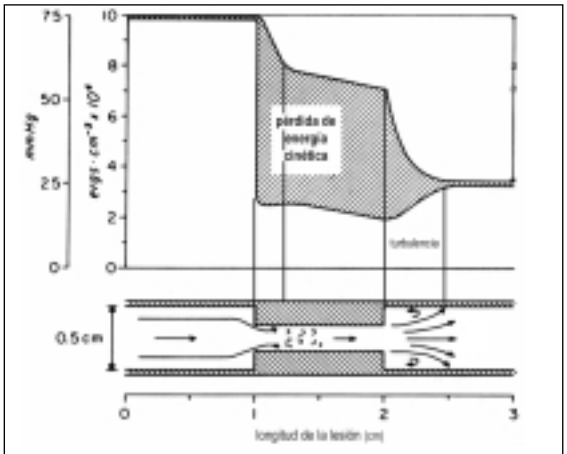


Figura 8. Se ilustra en forma gráfica la pérdida de energía cinética que ocurre cuando la sangre en movimiento cruza una lesión ateroesclerótica. El flujo turbulento que se genera al terminar la lesión es una fuente adicional de pérdida de energía.

de energía, pero si se disminuye el radio a la mitad se disminuye el flujo sanguíneo en un factor de 16.

En los *vasos de conducción* es frecuente observar múltiples lesiones estenosantes de diferente severidad a todo lo largo de su recorrido. En esta situación en particular hay que recordar que las obstrucciones secuenciales tienen un efecto aditivo en términos de restringir el flujo anterógrado de la sangre, y puede ocurrir que la sumatoria de todas estas lesiones no severas se exprese en un momento dado como "hemodinámicamente significativa", comprometiendo la irrigación de la extremidad distal.[30] En este mismo orden de ideas, cuando existen dos lesiones similares, eliminar únicamente una de ellas se traduce en una muy modesta mejoría del flujo arterial distal. Si las lesiones son de diferente severidad, eliminar la menos severa producirá un minúsculo efecto en términos de mejoría de flujo. Si por el contrario se elimina únicamente la más severa, el incremento en el flujo arterial es mucho más importante.[31]

Circulación colateral

La circulación colateral es un mecanismo de vital importancia para mantener la integridad de los miembros inferiores. Estos vasos se originan en las ramas de distribución de las arterias de grande y mediano tamaño y se dividen en tres zonas diferentes: los vasos tronculares, la zona colateral media y las arterias de reentrada (Figura 9 A).[32] Estas vías de circulación alterna se forman durante la embriogénesis pero se hipertrofian y aumentan de tamaño cuando se genera un gradiente de presión entre la zona colateral media y las arterias de reentrada a consecuencia de la caída de presión en los vasos principales de conducción (Figura 9 B). El flujo reverso de la sangre en las colaterales de reentrada se incrementa en forma lenta y progresiva como respuesta a la disminución en la resistencia vascular periférica que ocurre durante los períodos de hipoxemia y acidosis inducidos por el ejercicio (Figura 9C).

Cuando una lesión obstructiva se localiza en un solo segmento del árbol arterial y progresa lentamente, los vasos colaterales son capaces de proveer un flujo adecuado de sangre para mantener las necesidades metabólicas en condiciones de reposo y durante el ejercicio leve a moderado.[33] Durante un episodio embólico agudo no se dispone del tiempo suficiente para que los circuitos colaterales puedan enviar una cantidad suficiente de sangre para mantener los requerimientos metabólicos mínimos, colocando a la extremidad en riesgo inminente de

pérdida si no se restaura el flujo arterial de manera rápida. Característicamente, la ateroesclerosis no compromete la zona colateral media. Sin embargo, no es raro observar la extensión de la enfermedad desde las arterias nativas a las colaterales tronculares y de reentrada. Cuando esto ocurre, cambia agudamente el patrón de claudicación e incluso aparece dolor en reposo en un número importante de los casos.[34]

Existen circuitos anatómicos bien reconocidos de circulación colateral para los miembros inferiores (Figura 1), los cuales deben ser tenidos en cuenta en el momento de evaluar el significado hemodinámico de una lesión obstructiva y la conducta terapéutica encaminada a solucionar el problema. Las lesiones de la aorta abdominal infra-renal y de las arterias ilíacas primitivas se compensan mediante colaterales tronculares derivadas de las arterias intercostales, lumbares y mesentérica superior. Los vasos de reentrada son las arterias epigástricas y las ramas ascendentes de la arteria hipogástrica. Las lesiones de las arterias ilíaca externa y femoral común, generan circulación colateral utilizando las ramas glúteas de la arteria hipogástrica y la rama circunfleja de la arteria femoral profunda. La oclusión de la arteria femoral superficial se compensa utilizando como vasos tronculares las ramas musculares de la arteria femoral profunda, como zona media las ramas perforantes de la femoral profunda, y como vasos de reentrada las arterias geniculares. La integridad de la arteria femoral profunda es vital para mantener la viabilidad de los miembros inferiores cuando se presentan lesiones oclusivas de los vasos de influjo y conducción pues esta arteria es el puente crítico para comunicar la arteria hipogástrica con los vasos distales del pie (arterias poplítea, tibial anterior y tronco tibio-peroneo). Las arterias geniculares descendentes se anastomosan con ramas de la arteria peronea para compensar las lesiones

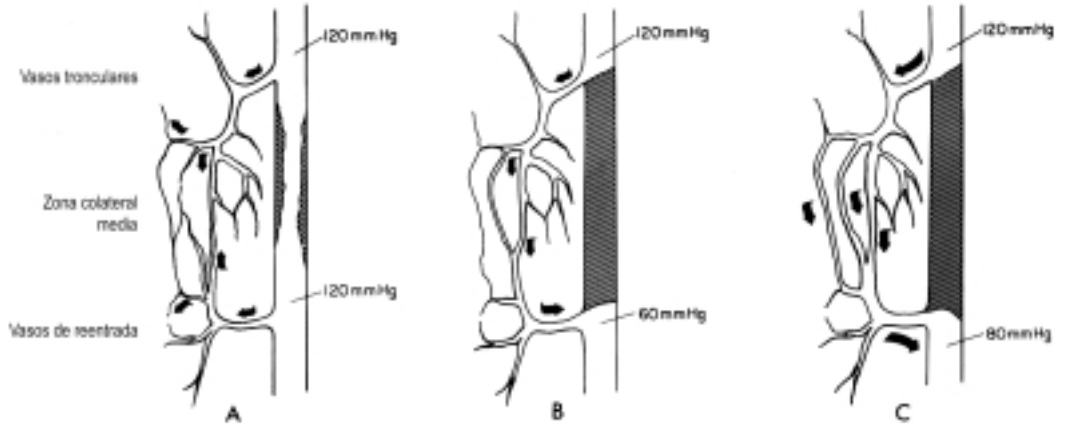


Figura 9. Circulación colateral. A. Lesión ateroesclerótica sin gradiente de presión; las flechas indican la dirección y la magnitud del flujo sanguíneo. B. Oclusión del vaso nativo que genera un gradiente de presión de 60 mmHg y flujo arterial reverso a nivel de los vasos colaterales de reentrada. C. Aumento en la circulación colateral en respuesta a la disminución de la resistencia periferica distal al sitio de la oclusión.

proximales de las arterias tibial anterior y posterior. Sin embargo, es llamativa la escasa circulación colateral de los vasos de eflujo o "runoff", lo cual convierte al pie en un segmento particularmente vulnerable a las complicaciones isquémicas de la enfermedad ateroesclerótica.

Flujo arterial y gradientes de presión

Las lesiones que producen un compromiso significativo del flujo arterial generan un gradiente de presión el cual puede o no estar presente cuando la extremidad se encuentra en estado de reposo.[35] Durante el ejercicio es necesario aumentar el flujo sanguíneo a la extremidad para suplir el incremento en la demanda metabólica de oxígeno. Como las placas obstructivas oponen una resistencia fija al flujo de la sangre, no es posible incrementar éste en la magnitud que se requiere para llenar los lechos capilares distales dando como resultado una caída estrepitosa de la presión arterial distal al sitio del bloqueo (Figura 4). Aun cuando existen lesiones que no son lo suficientemente severas para generar un gradiente de presión en estado de reposo, el ejercicio induce la aparición de éste sí y sólo sí la lesión es hemodinámicamente significativa.[36, 37]

Cuando se ocluye uno de los vasos de conducción (arteria femoral superficial), la resistencia vascular total de la extremidad en reposo es normal. Sin embargo, cuando se analiza la resistencia por segmentos funcionales, son evidentes los cambios encontrados. La resistencia de los vasos de influjo se encuentra elevada mientras que la resistencia de las arterias de eflujo está marcadamente disminuida (Figura 2).[38] El aumento de la resistencia a las arterias de influjo es producido por los vasos colaterales que le sirven de vía alterna a la sangre para alcanzar las arterias de eflujo. La vasodilatación de las arteriolas distales disminuye la resistencia a los vasos de eflujo lo cual mantiene el flujo sanguíneo normal a la extremidad en estado de reposo. Durante el ejercicio, las arteriolas se dilatan aún más reduciendo la resistencia de los vasos de eflujo pero la resistencia generada por los vasos colaterales permanece esencialmente igual. El efecto neto es una menor disminución de la resistencia vascular total. Esto significa que durante el ejercicio hay un menor aumento del flujo arterial a la extremidad comprometida. Cuando el suministro de oxígeno transportado por la sangre a los grupos musculares no es el suficiente, se inicia la producción de ácido láctico y aparecen los síntomas de claudicación.[39]

Las lesiones obstructivas en dos o más segmentos del árbol arterial imponen unas condiciones de flujo mucho más adversas a la extremidad pues la sangre debe avanzar a través de múltiples sitios que generan alta resistencia al flujo antes de llegar a la periferia. Si las lesiones son crónicas y se limitan únicamente a dos segmentos vasculares (arteria ilíaca común y femoral superficial), la circulación colateral es usualmente suficiente para prevenir la aparición de dolor en reposo pero los síntomas de claudicación son muy severos y francamente limitantes. Cuando los tres segmentos vasculares están comprometidos (vasos de influjo, conducción y eflujo), el flujo arterial es muy pobre y se presentan frecuentemente síntomas de dolor en reposo. En estos casos las arterio-

las del muslo y los pies se encuentran en estado de máxima vasodilatación lo cual deja a la extremidad sin reserva para incrementar la circulación durante el ejercicio. La disminución en la presión arterial inducida por el ejercicio puede tardar hasta 30 minutos en volver a su nivel de reposo (Figura 10).[40]

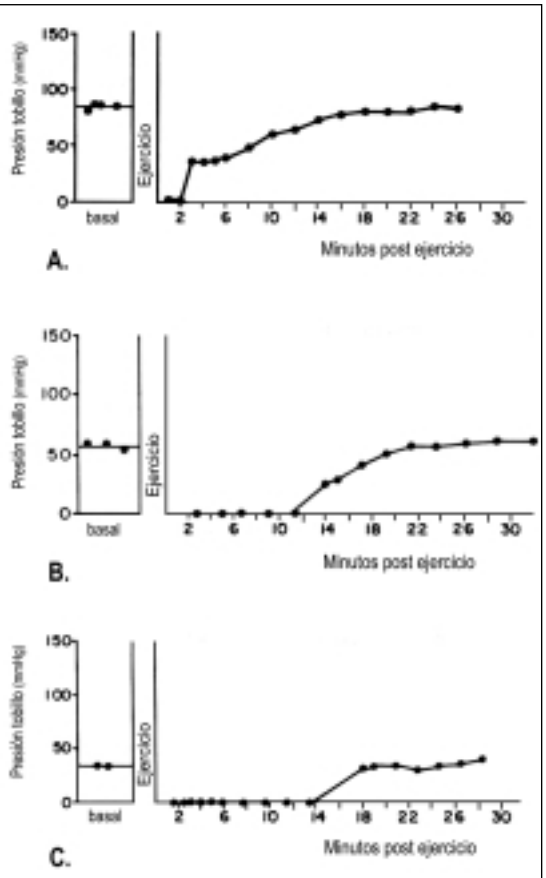


Figura 10. Presión sistólica a nivel del tobillo tomada en estado basal y después de ejercicio. A. Estenosis de la arteria femoral superficial (Vaso de conducción). B. Estenosis de la arteriailíaca y oclusión de la arteria femoral superficial (vasos de influjo y conducción). C. Oclusión de las arterias ilíaca, femoral común y femoral superficial (Vasos de influjo y conducción). Note los valores de presión sistólica en estdo basal y la respuesta inducida por el ejercicio en cada uno de los casos.

En resumen

Los efectos hemodinámicos que producen las lesiones obstructivas en los miembros inferiores se pueden resumir de la siguiente manera:

1. Los pacientes que presentan claudicación intermitente tienen en estado de reposo un flujo arterial normal a los miembros inferiores. Durante el ejercicio, el flujo arterial aumenta pero este aumento es de mucha menor intensidad al que ocurre en una extremidad normal.
2. Los pacientes que presentan dolor en reposo de los miembros inferiores tienen una marcada disminución del flujo arterial. Durante el ejercicio no hay aumento del flujo arterial e incluso puede disminuir.
3. En los pacientes con claudicación intermitente, la presión arterial distal al sitio de la obstrucción puede estar normal o disminuida. Invariablemente está disminuida en los pacientes con dolor en reposo. El ejercicio desencadena en ambos grupos una caída aún mayor de la presión.
4. Cuando coexisten lesiones en diferentes segmentos del árbol arterial, la presión distal a las lesiones se encuentra disminuida pero el flujo sanguíneo en estado de reposo puede conservarse dentro de límites normales siempre y cuando la circulación colateral esté muy bien desarrollada. Con un mínimo de ejercicio la extremidad enferma se torna completamente isquémica y la presión arterial a nivel del tobillo puede desaparecer.
5. Las arterias de eflujo en sus segmentos distales se comportan como vasos terminales pues tienen una capacidad mínima para desarrollar circulación colateral. Por lo tanto, las

lesiones que se forman en estos segmentos producen cambios isquémicos muy notorios aun cuando se encuentren respetados los vasos de influjo y conducción.

Bibliografía

1. *Jeffrey I. Weitz, Chair John Byrne, G. Patrick Clagett, Michael E. Farkouh et al: Diagnosis and Treatment of Chronic Arterial Insufficiency of the Lower Extremities: A Critical Review. Circulation 94: 3026 1996*
2. *Rutherford RB: Vascular Surgery 4th ed. W.B. Saunders Company 50: 741 1995.*
3. *Criqui MH, Fronek A, Barrett-Conner E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D: The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. Circulation 71: 510, 1985*
4. *Reunanen A, Takkunen H, Aromaa A: Prevalence of intermittent claudication and its effect on mortality. Acta Med Scand 211: 249, 1982*
5. *Jelnes R, Gaardsting O, Hougaard Jensen K, Baekgaard N, Tonnesen KH, Schroeder T: Fate in intermittent claudication: outcome and risk factors. Br Med J 293: 1137, 1986*
6. *Imparato AM, Kim GE, Davidson T, Crowley JG: Intermittent claudication: its natural course. Surgery 78: 795, 1975*
7. *Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. Eur J Vasc Surg. 6 (suppl A): 1-32, 1992*
8. *Dormandy J, Mahir M, Ascady G, Balsano F, De Leeuw P, Blomberg P, Bousser MG, Clement D, Coffman J, Deutshinoff A, et al: Fate of the patient with chronic leg ischaemia: a review article. J Cardiovasc Surg 30: 50-57, 1989*
9. *Conrad MC, Green HD: Hemodynamics of large and small vessels in peripheral vascular disease. Circulation 29: 847, 1964.*
10. *Wharen J, Jorfldt L: Determinations of leg blood flow during exercise in man: An indicator-dilution technique based on femoral venous dye infusion. Clin Sci Mol Med 45: 135, 1973*
11. *Rutherford RB: Vascular Surgery 4th ed. W.B. Saunders Company 3: 18 1995.*
12. *Burton AC: Physiology and Biophysics of the Circulation. 2nd ed. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1972.*
13. *Remington JW, Wood EH: Formation of peripheral pulse contour in man. J Appl Physiol 9:433, 1956*
14. *Yao JST: New techniques in objective arterial evaluation. Arch Surg 106: 600, 1973*
15. *Osmundson PJ, Chesebro JH, O'Fallon WM, et al: A prospective study of peripheral occlusive arterial disease in diabetes. II. Vascular laboratory assessment. Mayo Clin Proc 56: 223, 1981*
16. *Carter SA: Response of ankle systolic pressure to leg exercise in mild or questionable arterial disease. N Engl J Med 287: 578, 1972.*
17. *Berguer R, Hwang NHC: Critical arterial stenosis. A theoretical and experimental solution. Ann surg 180: 39, 1974.*
18. *Ojha M, Cobbold RSC, Johnston KW, Hummel RL: Pulsatile flow through constricted tubes: An experimental investigation using photochromic tracer methods. J Fluid Mech 203: 173, 1989.*
19. *McDonald DA: Blood Flow in arteries. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins Co, 1974.*
20. *Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 316: 1371, 1987*
21. *Dobrin PB: Mechanics of normal and diseased blood vessels. Ann vasc surg 2: 283, 1988.*
22. *Farrar DJ, Malindzak GS Jr, Johnson G Jr: Large Vessel impedance in peripheral atherosclerosis. Circulation 56 (Suppl 2): 171, 1977.*
23. *Hopkins RW: Presidential address: Energy, poise, and resilience Daniel Bernoulli, Thomas Young, J. L. M.*

Poiseuille, and F. A. Simeone. J Vasc Surg 13: 777, 1991.

24. *Milnor WR: Hemodynamics. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.*
25. *Moore WS, Malone JM: Effect of flow rate and vessel caliber on critical arterial stenosis. J Surg Res 26: 1, 1979*
26. *Moore WS, Hall AD: Unrecognized aortoiliac stenosis. A physiologic approach to the diagnosis. Arch Surg 103: 633, 1971.*
27. *Fiddian RV, Byar D, Edwards EA: Factors affecting flow through a stenosed vessel. Arch surg 88: 105, 1964.*
28. *Vonruden WJ, Blaisdell FW, Hall AD et al: Multiple arterial stenosis: Effect on blood flow. Arch Surg 89: 307, 1964.*
29. *Ojha M, Johnston KW, Cobbold RSC: Evidence of a possible link between poststenotic dilation and wall shear stress. J Vasc Surg 11: 127, 1990.*
30. *Karayannacos PE, Talukder N, Nerem RM, et al: The role of multiple noncritical arterial stenoses in the pathogenesis of ischemia. J Thorac Cardiovasc Surg 73: 458, 1977*
31. *Flanigan DP, Tullis JP, Streeter VL, et al: Multiple subcritical arterial stenoses: Effect on poststenotic pressure and flow. Ann Surg 186: 663, 1977.*
32. *Strandness DF: Collateral circulation in clinical surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1969.*
33. *Johnson EC, Voyles WF, Atterbom HA, et al: Effects of exercise training on common femoral artery blood flow in patients with intermittent claudication, Circulation 80: III59, 1989.*
34. *Transatlantic Inter-society Consensus (TASC) on chronic critical leg ischaemia. J. Vasc Surg Part 2. 31: 1 2000.*
35. *Wolf EA Jr, Sumner DS, Strandness DR Jr: Correlation between blood flow and pressure in limbs of patients with intermittent claudication. Surg Forum 23: 238, 1972*
36. *Rittgers SE, Shu MCS: Doppler color-flow images from a stenosed arterial model: interpretation of flow patterns. J Vasc Surg 12: 511, 1990.*
37. *Wong PKC, Johnston KW, Ethier CR, Bobbold RSC: Computer simulation of blood flow patterns in arteries of various geometries. J Vac Surg 14: 658, 1991*
38. *Lewis P, Psaila JV, Morgan RH, et al: Common femoral artery volume flow in peripheral vascular disease. Br J Surg 77: 183, 1990.*
39. *Reagan TR, Miller CW, Strandness DE Jr: Transcutaneous measurement of femoral artery flow. J Surg Res 11: 477, 1971.*
40. *Strandell T, Wahren J: Circulation in the calf at rest, after arterial occlusion and after exercise in normal subjects and in patients with intermittent claudication. Acta Med Scand 173: 99, 1963.*

CONTROVERSIAS EN CARDIOLOGÍA

REPERFUSIÓN MECÁNICA CON CATÉTER EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Diego Velásquez, MD.

Introducción

La era moderna de la reperfusión comenzó hace aproximadamente 20 años cuando DeWood y cols.[1] demostraron que el evento precipitante en el infarto agudo de miocardio (IAM) era en la mayoría de los casos una oclusión trombótica. Por la misma época Chazov y cols.[2] y Rentrop y cols.[3] demostraron la factibilidad de obtener una trombolisis clínica con la administración de estreptokinasa (SK) intracoronaria. Desde entonces, grandes estudios clínicos aleatorios en más de 250.000 pacientes han establecido la terapia fibrinolítica como el estándar de manejo en el IAM debido a su amplia disponibilidad, su habilidad para mejorar el flujo coronario, y su capacidad para limitar el tamaño del infarto, mejorar la función ventricular izquierda y mejorar la sobrevida de los pacientes. Sin embargo, la angioplastia (ACTP) primaria ha venido ganando popularidad como una alternativa para mejorar las tasas de reperfusión.

Lecciones de la terapia fibrinolítica y ventajas potenciales de la ACTP primaria

El daño miocárdico resultante de la oclusión trombótica coronaria aguda depende de la duración de la injuria, la rapidez e integridad de la reperfusión, la presencia y extensión de colaterales, y la destrucción de la microvasculatura. En una evaluación sistemática de la terapia fibrinolítica Boersma y cols. demostraron que su uso en la primera hora del inicio de los síntomas salva 65 vidas/1.000 pacientes tratados, comparado con sólo 29 cuando la terapia se administra ≥ 3 horas después.[4] Desgraciadamente, sólo una pequeña fracción (3-5%) de los pacientes ingresan en esta "hora dorada", y en esta relación inversa entre el tiempo de tratamiento y el desenlace hay que incluir el retardo inherente de la acción fibrinolítica, que añade 30-60 minutos al período de isquemia. En contraste, la reperfusión mecánica restaura el flujo casi simultáneamente con su aplicación.

Una reperfusión completa (flujo TIMI 3 a los 90 minutos) es también un potente factor predictivo del desenlace.[5] Adicionalmente, aun cuando la terapia lítica obtenga inicialmente un flujo anterógrado normal, ocurre frecuentemente una erosión sustancial de los beneficios iniciales por permeabilidad intermitente (25%), reoclusión (13%), y daño de la microvasculatura o "no-reflujo" (23%). El concepto de la "ilusión de reperfusión"[6] refleja nuestra sobreestimación de la tasa real de reperfusión completa, la cual posiblemente ocurre sólo en un 25% de los pacientes tratados. Comparada con la terapia lítica óptima, la ACTP primaria es capaz de obtener un flujo TIMI 3 en 15-35% más pacientes, y es razonable esperar que esta diferencia en las tasas de permeabilidad se refleje en un mayor beneficio clínico.

En la mayoría de los casos, la disolución del trombo con terapia fibrinolítica deja una estenosis coronaria residual significativa que sirve como sustrato para eventos isquémicos recurrentes. Es así como una gran proporción de estos pacientes termina siendo sometida pos-

teriormente a procedimientos de revascularización antes del alta hospitalaria o en los primeros meses luego de la misma, dependiendo de las preferencias del médico tratante y de la disponibilidad de los recursos. La ACTP primaria exitosa elimina virtualmente las estenosis residuales significativas, a menos que ocurra una reestenosis.

Finalmente, la hemorragia intracraneal, especialmente en los ancianos con hipertensión no controlada, es otro riesgo de la terapia fibrinolítica.[7,8] La incidencia de ECV hemorrágico es definitivamente menor con la reperfusión mecánica.

ACTP primaria: estudios iniciales

Hartzler y cols. comenzaron a explorar a principios de los 80's la ACTP primaria como un método alternativo de reperfusión coronaria.[9] Entre 1987 y 1991 se publicaron los resultados de al menos 10 estudios no aleatorios de ACTP primaria en pacientes con IAM. La mayoría de ellos fueron pequeños en tamaño (<300 pacientes), e incluyeron pacientes seleccionados para este procedimiento a causa de contraindicaciones para la terapia lítica o por preferencias institucionales. Un análisis acumulado de estos estudios, con un total de 2.073 pacientes, arrojó una mortalidad intrahospitalaria promedio de 8.3%,[10] la cual era al menos comparable a la reportada por esa época para la terapia fibrinolítica, pero con tasas considerablemente mayores de reperfusión exitosa. Esto sentó las bases para los estudios aleatorios posteriores que compararon directamente la terapia fibrinolítica con la ACTP primaria.

Estudios aleatorios de ACTP primaria vs terapia trombolítica

Se han publicado 10 estudios con un total de 2.606 pacientes comparando estas dos estrategias de reperfusión.[11] Hubo una marcada heterogeneidad en el diseño de los mismos con respecto al agente trombolítico y su dosificación, la dosis y duración de la heparina intravenosa, y el tiempo de inicio de la terapia.

Adicionalmente, todos estos estudios fueron pequeños, y el más grande de ellos, el GUSTO-IIb, incluyó únicamente 1.138 pacientes. De acuerdo con un análisis de estas series realizado por Simes y cols.[12] la mortalidad acumulada al final del período de estudio para aquellos que recibieron terapia trombolítica fue de 6.5%, y de 4.4% para los tratados con ACTP primaria (P = 0.02). En el punto final combinado de mortalidad y reinfarto no fatal hubo un efecto gradiente con una reducción del riesgo absoluto de 7.4% en los estudios con SK, de 4.8% en los de régimen convencional de tPA, y de 3.3% en los de régimen "acelerado" de tPA.

De acuerdo con el análisis de estos mismos estudios realizado por Weaver y cols,[11] comparada con la trombolisis la ACTP primaria redujo el riesgo relativo de muerte en 34%, el de muerte más reinfarto no fatal en 42%, y el de reinfarto no fatal en 47%, al alta hospitalaria y a 30 días. La incidencia de ECV disminuyó 65% con la ACTP primaria, y la incidencia de ECV hemorrágico disminuyó aún más dramáticamente (disminución relativa de 93%). Esta disminución en la incidencia de ECV fue particularmente extraordinaria en los estudios que utilizaron tPA (0.6% para ACTP vs. 2.1% para tPA) y menos impresionante en los que utiliza-

ron SK (1.0% para ACTP vs. 1.6% para SK). Excepto por el GUSTO-IIb, ninguno de los estudios tuvo el suficiente poder estadístico para demostrar una diferencia significativa en la mortalidad, o en la mortalidad más reinfarto.

El estudio GUSTO-IIb es el más grande y quizás también el más representativo porque utilizó la mejor estrategia trombolítica disponible (rtPA "acelerado"), se realizó en 57 centros de 9 países, y tuvo los criterios y definiciones más estrictos.[13] En este estudio el punto final primario de muerte, reinfarto o ECV incapacitante a 30 días disminuyó significativamente de 13.7% con trombolisis a 9.6% con ACTP (P = 0.03); este beneficio fue menos impresionante que el sugerido por estudios previos más pequeños, y además se hizo evidente sólo luego de 7 a 10 días, sugiriendo que la ventaja de la ACTP se debió a una reducción en los eventos isquémicos recurrentes o a otros mecanismos (mejor cicatrización, preservación de la geometría, lavado más efectivo de elementos celulares nocivos) más que a un mayor salvamento de tejido miocárdico. A los 6 meses de seguimiento no persistió una diferencia significativa en la incidencia del punto final combinado (14.1% vs. 16.1% P = NS). Buena parte del beneficio de la ACTP primaria en el GUSTO-IIb se observó en el subgrupo de los ancianos, posiblemente porque las personas de edad tienden a ingresar más tardíamente luego del inicio de los síntomas, cuando la trombolisis es menos eficaz, y porque tienen un mayor riesgo inherente de hemorragia intracraneal. Otro subgrupo que se benefició más con la ACTP primaria fue el de los pacientes que ingresan tardíamente (>4 horas del inicio de los síntomas), quizás porque los trombos más "viejos" se hacen más resistentes a los agentes líticos.

En resumen, los estudios aleatorios de ACTP primaria comparada con la terapia trombolítica muestran una ventaja global de la ACTP, pero la extensión del beneficio varía de un estudio a otro y según la estrategia trombolítica utilizada. La disminución de la mortalidad y el reinfarto combinados con ACTP parece ser máxima a los 30 días, pero, aunque los datos aún son escasos, parece haber una erosión de los beneficios iniciales durante el seguimiento. Esta aparente falta de durabilidad de los beneficios podría estar relacionada con la reestenosis post-ACTP primaria, la cual ocurre en 40-45%; un tercio de estos eventos son realmente reoclusiones acompañadas eventualmente por reinfartos.

ACTP primaria vs trombolisis "en la comunidad" (Registros y estudios de observancia)

En general, estos estudios no han detectado diferencias significativas en la mortalidad ajustada al riesgo entre las dos estrategias. El registro MITI, por ejemplo, no demostró una diferencia significativa en la mortalidad hospitalaria y a 3 años.[14] Más aún, el consumo de recursos fue mayor en los pacientes tratados con ACTP debido a una mayor tasa de coronariografía e intervención agudamente y durante el seguimiento. Los resultados fueron muy similares en el Registro de Alabama, el Registro Multicéntrico Alemán, El Registro Francés y el Registro Nacional de los Estados Unidos de Infarto de Miocardio (NRMI-II). En el NMRI-II sólo se demostró beneficio derivado de la ACTP primaria en el subgrupo de los ancianos, pri-

mariamente por la alta incidencia de hemorragia intracraneal (2.5%) en los ancianos tratados con rt-PA.[15]

Colectivamente, la experiencia de los registros es la mejor simulación del "mundo real" de la ACTP primaria y la trombolisis. En los mismos, los resultados de la ACTP fueron algo peores y los de la trombolisis algo mejores que los usualmente reportados en los ensayos clínicos aleatorios. Esta aparente disparidad podría tener varias explicaciones: El tiempo prolongado "puerta a balón" en los registros (1.7-2.3 horas) comparado con algunos de los estudios clínicos aleatorios (1.2-1.5 horas); los bajos volúmenes de intervención y de IAM que tiene un hospital promedio de la comunidad comparados con los de los centros participantes en los estudios aleatorios, lo cual se traduce en una menor habilidad del operador y una menor eficiencia del servicio; y finalmente, aunque las fuentes mayores de sesgos de selección pueden ser medidas y ajustadas en los registros, sólo los estudios aleatorios permiten un ajuste de los sesgos más sutiles; así, mientras los resultados de los registros son limitados por sesgos de selección, los resultados de los estudios aleatorios en su aplicación al "mundo real" son limitados por los problemas de la generalización.

Conclusiones de los estudios aleatorios y los registros que comparan la ACTP primaria y la terapia trombolítica

La evidencia derivada de los estudios aleatorios con unos 2.600 pacientes sugiere que la ACTP primaria obtiene mayores tasas de permeabilidad, menos estenosis residual, menores tasas de reoclusión y menor incidencia de hemorragia intracraneana; existe menos evidencia para afirmar que disminuya la mortalidad, el infarto recurrente y otros eventos isquémicos. Sólo utilizando puntos finales combinados se ha demostrado cierta ventaja de la ACTP primaria, y el pequeño beneficio inicial parece disiparse a 1 año de seguimiento. Los estudios del "mundo real" por medio de registros con más de 30.000 pacientes no han demostrado una disminución significativa de la mortalidad o de los reinfartos no fatales. Sin embargo, la falla para demostrar diferencias significativas posiblemente significa sólo la existencia de una serie de estudios que en su totalidad no tienen suficiente poder estadístico. Como señaló Yusuf,[16] un meta-análisis debe tener al menos tanto poder estadístico como un estudio único bien diseñado. Asumiendo una mortalidad a 30 días de 7% con la terapia trombolítica, se necesitarían unos 12.700 pacientes para demostrar una disminución adicional de un 20% en el riesgo relativo con la ACTP primaria. Una ventaja indiscutible de la ACTP es la información que proporciona la coronariografía, lo cual permite una estratificación adicional del riesgo que facilita el alta temprana o una derivación rápida a cirugía.

Subgrupos especiales de pacientes

La ACTP primaria es una alternativa a la terapia lítica en la mayoría de pacientes candidatos a reperfusión, pero ciertos subgrupos parecen especialmente adecuados para la reperfusión mecánica.

El *shock cardiogénico* durante el IAM es debido a pérdida sustancial de la función miocárdi-

ca (>40% de la masa ventricular izquierda) en 80%, o al desarrollo de una complicación mecánica en 20% de los casos. Históricamente, la mortalidad promedio en estos pacientes ha sido ≥ 70%.[17] Medidas tales como el balón de contrapulsación y el soporte inotrópico no afectan la sobrevida en ausencia de reperfusión. El uso de trombolíticos disminuye la probabilidad de que los pacientes con IAM desarrollen shock cardiogénico; sin embargo, no afecta favorablemente la sobrevida una vez el mismo se presenta, posiblemente a causa de una pobre liberación del medicamento en el sitio del infarto, y sólo unos pocos estudios han reportado una modesta reducción de la mortalidad con los trombolíticos comparado con placebo, particularmente cuando la fibrinolisis se combina con el uso temprano de balón de contrapulsación. Actualmente está en progreso el estudio TACTICS, el cual evalúa si la combinación de trombolisis y balón de contrapulsación es mejor que la trombolisis sola. La cirugía de revascularización se ha planteado como una opción para los pacientes inadecuados para ACTP debido a enfermedad multivaso o enfermedad del tronco. Los datos acumulados de 25 estudios con un total de 391 pacientes mostraron una mortalidad intrahospitalaria de 35%.[18] Esta aparentemente baja mortalidad obtenida en estos estudios podría reflejar la ventaja potencial de una revascularización completa y de las técnicas de protección miocárdica utilizadas actualmente, pero más probablemente es resultado de un sesgo de selección, pues sólo se incluyeron los pacientes menos críticos. Adicionalmente, las altas tasas de morbimortalidad, el retardo para la cirugía, las limitaciones de infraestructura y la necesidad de cirujanos muy experimentados hacen muy difícil la aplicación extendida de esta estrategia terapéutica.[19] El uso de la ACTP primaria en el shock cardiogénico ha sido estudiado en al menos 22 series pequeñas (7-81 pacientes cada una), para un total acumulado de aproximadamente 650 pacientes.[10,20] La tasa promedio de restauración exitosa del flujo coronario ha sido de 76%, con una mortalidad global de 45%. La mortalidad ha bajado hasta un 33% cuando la ACTP es exitosa, pero ha sido de hasta un 81% cuando el procedimiento es fallido. Ninguno de estos estudios ha tenido un grupo control adecuado y existe la posibilidad de un sesgo de selección, con remisión de los pacientes menos críticos al laboratorio de cateterismo. De hecho, en estos estudios muchos pacientes murieron antes de recibir cualquier intervención y esto puede haber causado una sobreestimación del beneficio del procedimiento por exclusión de los pacientes más críticamente enfermos. Adicionalmente, difícilmente la estabilidad de la reperfusión miocárdica en estos pacientes con daño miocárdico extenso es óptima, y podrían beneficiarse potencialmente del uso de stents y de inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. Una estrategia definitiva de intervención no puede determinarse con certeza hasta no tener disponibles los datos de estudios aleatorios. Los únicos datos prospectivos aleatorios disponibles a la fecha son los del estudio SMASH,[21] el cual fue terminado prematuramente por una baja tasa de inclusión, alcanzando a mostrar sólo una tendencia en favor de la ACTP. Actualmente están en progreso los estudios SHOCK y

HEROICS los cuales comparan estrategias de revascularización agresiva (percutánea o quirúrgica) con diferentes combinaciones de trombolisis, balón de contrapulsación y tratamiento médico. Como sea, y en ausencia de mejores alternativas de tratamiento, es imperativo considerar la cateterización urgente con miras a una posible revascularización percutánea o quirúrgica en pacientes seleccionados con shock cardiogénico. Además, usualmente está indicado el soporte con balón de contrapulsación.

Los pacientes con *bypass coronario previo* tienen resultados menos favorables con la terapia trombolítica, siendo la tasa de reperfusión exitosa (flujo TIMI 3) de aproximadamente la mitad de la obtenida en los vasos coronarios nativos, especialmente cuando el conducto culpable es un puente de vena safena. Con base en esta observación se ha sugerido hasta ahora que, aunque no está probado en ensayos clínicos aleatorios, la reperfusión mecánica podría mejorar los resultados en este subgrupo.[10,20] Sin embargo, un análisis reciente del Registro Nacional de Infarto de Miocardio-2 encontró que, aunque el *bypass* previo es un factor pronóstico independiente de mortalidad en los pacientes con IAM, para aquellos que no están en shock y que son elegibles para fibrinolisis la reperfusión con rt-PA y con ACTP resulta en tasas similares de mortalidad intrahospitalaria y del punto final combinado de muerte y ECV no fatal.[22]

Hay controversia sobre la estrategia de reperfusión más adecuada en los *ancianos*. Un análisis de este subgrupo en el GUSTO IIb no demostró ningún incremento particular del beneficio o del riesgo para los ancianos con la reperfusión mecánica. Ante la ausencia de evidencia definitiva, se debe tratar a los ancianos de la misma forma que a los jóvenes al seleccionar entre la reperfusión mecánica y la farmacológica. Desgraciadamente, con este subgrupo ha habido un sesgo de selección tanto para la realización de ACTP primaria como de trombolisis.[10]

Otro subgrupo a considerar es el de los pacientes con *contraindicación absoluta o relativa para terapia lítica*. En un análisis acumulado de 8 estudios de trombolisis sólo un tercio de los pacientes sometidos a tamizaje (rango de 9-51%) fueron finalmente incluidos. Pocos pacientes tienen realmente una contraindicación absoluta para fibrinolisis. Las razones para la exclusión fueron más frecuentemente contraindicaciones relativas tales como presentación luego de 6 horas del inicio de los síntomas (13-37%), edad avanzada con su mayor riesgo inherente de hemorragia intracerebral (2-31%) y ausencia de hallazgos electrocardiográficos "clásicos" (11-62%). Aunque Chandra y cols. reportaron un incremento de un 175% en el uso de la terapia lítica entre 1986 y 1993, todavía sólo un 25.5% de los pacientes tamizados recibió el tratamiento.[23] En vista de que la inelegibilidad para la terapia lítica se asocia con un incremento de 4 a 8 veces en la mortalidad a 30 días, tales pacientes deben considerarse para reperfusión mecánica.

Algunos pacientes ingresan con *síntomas y/o signos atípicos* que excluyen la administración inmediata de la terapia lítica. Una coronariografía inmediata, con una ACTP primaria subsecuente ante la identificación de una lesión

culpable, proporciona un diagnóstico y tratamiento adecuados y elimina el riesgo de exposición del paciente a un tratamiento innecesario y potencialmente peligroso.

Papel de los stents en la reperfusión mecánica del IAM.

La ACTP primaria es una excelente estrategia de reperfusión en el IAM pero tiene varias limitaciones. Una disección residual significativa en 20%, un flujo TIMI <3 en 20%, una reoclusión de 9-20%, una reintervención de 10-20% y una reestenosis de 31 a 45% son todas falencias claras de esta estrategia. Con respecto a la isquemia recurrente temprana, un resultado angiográfico subóptimo luego de la ACTP primaria es un fuerte factor pronóstico de eventos adversos mayores tempranos[24] mientras que, con respecto a la isquemia recurrente tardía, un resultado angiográfico inicial óptimo (el mayor diámetro luminal mínimo alcanzable) se relaciona inversamente con la reestenosis o la reoclusión tardía.[25] Así, los mecanismos potenciales de beneficio de los stents en el IAM son un resultado angiográfico inicial óptimo y la corrección de cualquier disección residual, con disminución de la incidencia de reoclusión y reestenosis y de los eventos clínicos subsecuentes tales como reinfarto fatal, reinfarto no fatal y reintervención por isquemia recurrente.[26] La mayoría de los pacientes con isquemia recurrente luego de una ACTP primaria se presentan con angina o reinfarto no fatal, mientras que la muerte por isquemia recurrente es rara debido a que la mayoría de muertes luego de un IAM son causadas por shock cardiogénico refractario a pesar de la permeabilidad del vaso relacionado con el infarto. Por consiguiente, el beneficio esperado de los stents en términos de reducción de la mortalidad se limita a pacientes con un área muy grande en riesgo o con disfunción ventricular izquierda severa. Para los pacientes "no en alto riesgo" el beneficio del *stent* puede resultar sólo en una disminución de la incidencia de reinfarto no fatal, y principalmente de la tasa de reintervención por angina recurrente. Este punto final "blando" de la reintervención tiene importantes implicaciones clínicas y económicas si consideramos la calidad de vida, la estancia hospitalaria más larga en la fase aguda, las readmisiones por recurrencias tardías y los costos adicionales de un procedimiento de revascularización repetido. Adicionalmente, reduciendo la incidencia de reoclusión temprana y tardía (hipótesis del "vaso abierto"), el *stent* podría reducir el remodelado ventricular y la mortalidad a largo plazo.

Por mucho tiempo se creyó que los stents estaban contraindicados en el IAM por un mayor riesgo de trombosis del dispositivo. Sin embargo, las mejores técnicas de implantación y de terapia antiplaquetaria han disminuido grandemente el riesgo de trombosis del *stent* y de sangrado por la anticoagulación. Estos avances técnicos y las limitaciones inherentes de la ACTP primaria llevaron a un incremento del uso de los stents en el IAM. El primer reporte de *stent* "de salvamento" en el IAM se publicó en 1991, pero los primeros estudios demostrando la factibilidad y eficacia de los stents en ACTP primaria con resultados subóptimos aparecieron en 1996 en 4 series pequeñas. Luego de estos estudios iniciales promiso-

rios creció grandemente el entusiasmo por la implantación de stents durante el IAM, y en 1997 fueron publicados alrededor de 30 estudios de observancia con un total de más de 2.000 pacientes. Por la misma época se comenzaron varios estudios aleatorios comparando la ACTP primaria con el *stent* primario[26, 27] con un total de más de 1.500 pacientes. En todos los estudios la incidencia a 6 meses del punto final combinado de muerte, reinfarto no fatal y reintervención fue significativamente más baja en el grupo con *stent* (total acumulado: 11.3% *stent* vs. 23.1% ACTP P>0.001). Aunque los resultados de los estudios parecen muy similares los mismos tuvieron diferencias significativas en el diseño y todos, excepto 2 de los estudios (PASTA y FRESCO), excluyeron los pacientes de alto riesgo (edad avanzada, estado clínico, anatomía coronaria compleja), lo cual cuestiona la aplicabilidad de los resultados a la generalidad de los pacientes con IAM.

La superioridad del *stent* primario sobre la ACTP primaria parece derivada casi enteramente de una disminución en la necesidad de reintervención por disminución de la reoclusión y la reestenosis. A la fecha, ningún estudio ha demostrado que los stents disminuyan la mortalidad y, de hecho, varios estudios incluyendo el *Stent* PAMI[28] han reportado mayores tasas de muerte e infarto de miocardio entre los pacientes asignados a *stent*; sin embargo, las diferencias no fueron significativas y ninguno de los estudios tuvo el suficiente poder estadístico para detectar diferencias en la mortalidad. Quizás esta falta de beneficio es debida a una menor incidencia de flujo TIMI 3 en el grupo con *stent* como se documentó en el estudio de Grines y cols.,[28] lo cual puede deberse a "no-reflujo" por el uso de altas presiones con subsecuente espasmo microvascular, o a una mayor incidencia de embolismo distal durante la implantación del dispositivo. La falla para demostrar una diferencia en la mortalidad no significa que no existe. Estos estudios han incluido en su totalidad un pequeño número de pacientes y los mismos han tenido seguimiento por un período de tiempo relativamente corto. Adicionalmente, las intervenciones percutáneas siguen realizándose predominantemente en pacientes con enfermedad de 1 ó 2 vasos, lo cual constituye un grupo de bajo riesgo de muerte. Con la evidencia disponible hasta la fecha tampoco es posible aseverar si los stents deben utilizarse en todos los casos técnicamente adecuados como modalidad primaria de tratamiento, o si deben reservarse únicamente como una terapia provisional para los casos de ACTP primaria con resultado subóptimo. Como sea, es cada vez más claro que los stents disminuyen la morbilidad y la necesidad de reintervención y que su uso es seguro durante el IAM.[29]

Nuevos antiplaquetarios en el IAM

La presencia de un trombo rico en plaquetas en el IAM y el papel central de la activación plaquetaria en la trombosis de los stents sugieren un papel potencial para los inhibidores del receptor de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa. Cuatro inhibidores de la GP IIb/IIIa han sido evaluados en estudios de fase III: abciximab, integrilín, tirofibán y lamifibán. El uso de estos medicamentos como terapia única ha producido tasas de permeabilidad del vaso relacionado

con el infarto similares a las obtenidas con estreptokinasa. Datos recientes de los estudios TIMI-14 y GUSTO-4 [30, 31] han demostrado altas tasas de reperfusión a los 60 y 90 minutos utilizando una combinación de la mitad de la dosis de alteplase o reteplase con una dosis total de abciximab. Estudios clínicos con más de 15.000 pacientes han demostrado que el uso de los inhibidores de la GP IIb/IIIa puede reducir el riesgo de muerte, IAM y reintervención en los pacientes sometidos a ACTP, tanto en los grupos de alto como de bajo riesgo, y que el uso de bajas dosis de heparina, la remoción rápida del introductor arterial y la eliminación de la administración de heparina rutinariamente luego del procedimiento reduce el riesgo de sangrado excesivo.[32-34] El estudio RAPPORT evaluó la eficacia de abciximab en 483 pacientes sometidos a ACTP primaria.[35] El uso de stents no se recomendó, excepto como "salvamento". A los 30 días el uso de abciximab se asoció con una disminución de 48% en la incidencia combinada de muerte, reinfarto y reintervención. Sin embargo, a los 6 meses no se conservó una diferencia estadísticamente significativa y las tasas de sangrado fueron excesivas. Un análisis más reciente de este estudio documentó que el *stent* "provisional" mejoró significativamente el resultado de los pacientes sometidos a ACTP primaria, independientemente del uso de abciximab. En particular, el punto final combinado de muerte, IAM y revascularización electiva ocurrió en 17.1% de los pacientes con *stent* (n=70) versus 32.3% de los pacientes sin *stent* (n=359) (P=0.11). La combinación de *stent* planeado y abciximab tendría el potencial de reducir los eventos adversos tempranos (reinfarto, revascularización urgente) y tardíos (revascularización electiva) luego de ACTP primaria. Sin embargo, hasta no tener los resultados de los estudios CADILLAC y ADMIRAL, los cuales están evaluando el uso combinado de inhibidores de la GP IIb/IIIa y stents durante el IAM, no se sabrá con más certeza el beneficio potencial de estos antiplaquetarios en los pacientes sometidos a ACTP primaria con *stent*. Algunos mecanismos potenciales de beneficio podrían ser sinergísticos, con los stents disminuyendo la reestenosis y la reoclusión temprana y tardía, mientras los inhibidores de la GP IIb/IIIa podrían mejorar el salvamento miocárdico reduciendo la disfunción microvascular por agregación distal de plaquetas y el daño por reperfusión.

Adicionalmente, nuevas estrategias de ACTP "facilitada" están bajo investigación. Una combinación de fibrinolíticos a bajas dosis (25-50% de la dosis usual) con inhibidores de la GP IIb/IIIa, similar a los nuevos regímenes que se están investigando en la terapia trombolítica[30, 31, 36, 37, 38] podría proporcionar una permeabilidad inicial y facilitar la ACTP inmediata, sin los efectos adversos de los fibrinolíticos en dosis plenas, especialmente la agregabilidad plaquetaria aumentada.[39]

Limitaciones de la reperfusión mecánica con catéter

La reperfusión mecánica tiene que superar ciertas limitaciones para convertirse sin ninguna duda en una estrategia preferible a la fibrinolisis en la mayoría de los pacientes con IAM:

1) Personal experto de turno 24 horas al día.

2) Mayor retardo para la reperfusión, princi-

palmente fuera de horas laborables.

3) Reestenosis y necesidad de reintervención.

4) Utilización de recursos costosos, principalmente stents e inhibidores de la GP IIb/IIIa.

Estas limitaciones tienen que sopesarse contra el potencial de una reperfusión más completa, la disminución de eventos isquémicos recurrentes, el alta hospitalaria más rápida y una mejor rehabilitación.

Recomendaciones

Las guías actualizadas para el manejo del IAM del ACC/AHA[40] recomiendan la ACTP primaria como "una alternativa a la terapia trombolítica en los pacientes con IAM y elevación del segmento ST o BRIHH nuevo, y que puedan ser sometidos a la ACTP de la arteria del infarto en las primeras 12 horas del inicio de los síntomas, o luego de las 12 horas si los síntomas de isquemia persisten, y si es realizada de manera oportuna (dilatación dentro de los 90+/-30 minutos del ingreso) por personal experimentado (>75 ACTP/año) y en un centro apropiado (>200 ACTP/año y disponibilidad de cirugía cardíaca)". Adicionalmente, recomiendan la ACTP primaria en los pacientes que desarrollan *shock* cardiogénico en las primeras 36 horas de evolución del IAM, cuando el paciente es <75 años, y si la revascularización se puede realizar dentro de las primeras 18 horas del inicio del *shock*. La dejan como recomendación clase IIa en los candidatos a reperfusión que tengan una contraindicación para la terapia lítica, y como recomendación clase IIb en los pacientes con IAM sin elevación del segmento ST pero con un flujo reducido (TIMI<2) en la arteria del infarto, si la ACTP puede realizarse en las primeras 12 horas del inicio de los síntomas. Sin embargo, y a la luz de la evidencia actual, estas recomendaciones podrían considerarse algo conservadoras. La restauración rápida, completa y sostenida del flujo anterógrado en la arteria del infarto es el objetivo principal en la fase inicial del manejo del IAM. La selección de la terapia debe ajustarse a los síntomas y signos de presentación, las capacidades de la institución, el tiempo de presentación, las comorbilidades existentes y las preferencias del paciente y del médico tratante. No existen datos suficientes para sopesar el beneficio real del soporte por parte del equipo de cirugía cardíaca contra el retardo creado intentando asegurarlo. Unas recomendaciones posiblemente más reales serían:

1) La ACTP primaria es la estrategia preferida en las instituciones experimentadas cuando puede realizarse en los primeros 60-90 minutos del ingreso.

2) La ACTP primaria es la estrategia preferida en los pacientes con shock cardiogénico que lleguen a una institución con la logística apropiada.

3) La ACTP primaria debe considerarse seriamente en los pacientes con *bypass* previo o infartos grandes, especialmente si hay compromiso hemodinámico.

4) La ACTP primaria debe considerarse seriamente en los pacientes con contraindicación absoluta para terapia lítica.

5) Debe realizarse coronariografía urgente con angioplastia (cuando sea apropiado) en los pacientes con infarto sin elevación del segmento

ST, en aquellos con un retardo grande en su presentación (>12 horas), y en los casos con presentaciones atípicas o con duda diagnóstica.

Bibliografía

1. *DeWood MA, Spores J, Notske R y cols. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med 1980; 303: 897-902.*
2. *Chazov EI, Matveeva LS, Mazaev AE y cols. Intracoronary administration of fibrinolysin in acute myocardial infarction (In Russian). Ter Arkh 1976; 48: 8-19.*
3. *Rentrop KP, Blanke H, Karsch KR y cols. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerine and streptokinase. Clin Cardiol 1979; 2: 354-363.*
4. *Boersma E, Maas CP, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet 1996; 348: 771-775.*
5. *Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr. y cols. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-1 Investigators. Circulation 1995; 91: 1923-1928.*
6. *Lincoff MA, Topol EJ. Illusion of reperfusion (does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction?). Circulation 1993; 88: 1361-1374.*
7. *De Jaegere PP, Arnold AA, Balk AH, Simoons ML. Intracranial hemorrhagein association with thrombolytic therapy: incidence and clinical predictive factors [see comments]. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 289-294.*
8. *Gore JM, Granger CB, Simoons ML y cols. Stroke after thrombolysis. Mortality and functional outcomes in the GUSTO-1 trial. Global use of strategies to open occluded coronary arteries. Circulation 1995; 92: 2811-2818.*
9. *Hartzler GO, Rutherford BD, MsConahay DR y cols. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. Am Heart J 1983; 106: 965-973.*
10. *Topol EJ. Catheter-Based Reperfusion for Acute Myocardial Infarction. In: Topol EJ, ed. Textbook of Interventional Cardiology. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1999, pp. 265-279.*
11. *Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, y cols for the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis Collaboration Group: Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review. JAMA 1997; 278: 2093-2098.*
12. *Simes JR, Weaver WD, Ellis SG, Grines CL. Overview of the randomized trials of primary PTCA and thrombolysis in acute miocardial infarction. Circulation 1996; I-330.*
13. *Gusto-IIb Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336: 1621-1628.*
14. *Every NR, Parsons LS, Hlatky M y cols for the Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators: A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1996; 335: 1253-1260.*
15. *Tiefenbrunn AJ, Chandra NC, French WJ y cols. Clinical experience with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty compared with alteplase (recombinant tissue-type plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction: A report from the Second National Registry of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1240-1245.*
16. *Yusuf S. Primary angioplasty compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. JAMA 1997; 278: 2110-2111.*
17. *Califf RM, Bengston JR. Cardiogenic shock. N Engl J Med 1994; 330:1724.*

18. *Barry WL, Sarembock IJ. Cardiogenic shock: therapy and prevention. Clin Cardiol 1998; 21: 72-80.*
19. *Santoro GM, Buonamici P. Reperfusion therapy in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Am Heart J 1999; 138: S126-S131.*
20. *Brener SJ, Topol EJ. Primary Angioplasty. In: Cannon CP, ed. Management of Acute Coronary Syndromes. Humana Press Inc., New Jersey. 1999, pp 267-291.*
21. *Stauffer JC, Urban P, Bleed D. Results of the "Swiss" multicenter evaluation of early angioplasty for shock following myocardial infarction [abstract]. Circulation 1997; 96 (suppl I): I-206.*
22. *Peterson LR, Chandra NC, French WJ y cols. Reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction and prior coronary artery bypass graft surgery (National Registry of Myocardial Infarction-2). Am J Cardiol 1999; 84 (11): 1287-1291.*
23. *Chandra H, Yarzebski Y, Goldberg RJ y cols. Age-related trends (1986-1993) in the use of thrombolytic agents in patients with acute myocardial infarction. Arch Int Med 1997; 115: 741-746*
24. *Stone GW, Marsalese D, Brodie BR y cols. A prospective, randomized evaluation of prophylactic intraaortic balloon counterpulsation in high risk patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: Second Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI II) Trial Investigators. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1459-1467.*
25. *Fooley DP, Melkert R, Serruys PW. Influence of coronary vessel size in renarrowing process and late angiographic outcome after successfull balloon angioplasty. Circulation 1994; 90: 1239-1251.*
26. *Antoniucci D, Valenti R, Trapani M, Moschi G. Current role of stenting in acute myocardial infarction. Am Heart J 1999; 138: S147-S152.*
27. *Mehta RH, Bates ER. Coronary stent implantation in acute myocardial infarction. Am Heart J 1999; 137: 603-611.*
28. *Grines CL, Cox DA, Stone GW y cols. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction: for the Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. N Engl J Med 1999; 341: 1949-1956.*
29. *Jacobs AK. Coronary Stents: Have they fulfilled their promise? (editorial). N Engl J Med 1999; 341: 2005-2006.*
30. *De Lemos JA, Antman EM, Gibson CM y cols. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST elevation myocardial infarction: Observations from the TIMI 14 trial. Circulation 2000; 101: 239-243.*
31. *Ohman EM, Lincoff AM, Boode C y cols. Enhanced early reperfusion at 60 minutes with low-dose reteplase combined with full-dose abciximab in acute myocardial infarction: Preliminary results from the GUSTO-IV pilot (SPEED) dose-ranging trial [abstract]. Circulation 1998; 98 Suppl I: I-504.*
32. *Adgey AAJ. An overview of the results of clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Am Heart J 1998; 135: S43-S55.*
33. *Dangas G, Colombo A. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists in percutaneous coronary revascularization. Am Heart J 1999; 138: S16-S23.*
34. *Colombo A, Briguori C. Primary stenting and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute myocardial infarction. Am Heart J 1999; 138: S153-S157.*
35. *Brener SJ. Barr LA, Burchenal JEB y cols. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. Circulation 1998; 98: 734-741.*
36. *Califf RM. Glycoprotein IIb/IIIa blockade and thrombolytics: Early lessons from the SPEED and GUSTO-IV trials. Am Heart J 1999; 138: S12-S15.*
37. *Cannon CP. Overcoming thrombolytic resistance: Rationale and initial clinical experience combining thrombolytic therapy and glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition for acute myocardial infarction. J Am Coll*

Cardiol 1999; 34: 1395-1402.

38. *Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. Circulation 2000; 101: 570-580.*
39. *Keeley EC, Weaver WD. Combination therapy for acute myocardial infarction (editorial). J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1963-1965.*
40. *Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH y cols. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol 1999; 34; 3: 890-911.*

TROMBOLISIS EN EL TRATAMIENTO DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

César Hernández, MD.

El infarto agudo del miocardio es una causa importante de muerte en nuestro medio, siendo además la causa más común de muerte en los Estados Unidos y otros países industrializados. Varios hechos han contribuido a disminuir la mortalidad del infarto agudo: la creación de las unidades de cuidado intensivo en los años 60's con adecuado tratamiento de las arritmias (desfibriladores), el monitoreo hemodinámico (catéteres de Swan Ganz) y el uso de betabloqueadores, que disminuyeron la mortalidad temprana (a 30 días) de un 30 a un 15%, y luego la era de la reperfusión farmacológica (trombolíticos y aspirina) o mecánica (angioplastia primaria), después de una mejor comprensión de la fisiopatología del infarto agudo, permitiendo disminuir la mortalidad temprana a un 7%.[1]

Desde 1912 Herrick en USA, y Obrastzow y Straschesko[2] en la Unión Soviética, describieron la trombosis coronaria como el evento precipitante en el síndrome de oclusión coronaria aguda, pero sólo fue hasta 1980 cuando DeWood et al. realizando coronariografía en las 4 primeras horas del infarto, demostraron la presencia de una oclusión coronaria en el 87% de los pacientes y fue aceptada la trombosis coronaria como el mecanismo de la oclusión aguda.[3] Con el hallazgo de la oclusión trombótica aguda como el evento desencadenante del infarto agudo, se inició en los años 80's el uso de la estreptokinasa (SK) intracoronaria obteniendo permeabilidad del vaso culpable en un 75% aproximadamente en los estudios iniciales. En un metaanálisis de 1.000 pacientes con trombolisis intracoronaria con SK no se encontró diferencia estadística en la mortalidad, y debido a la inconsistencia de los resultados y el retardo de inicio del tratamiento se inició la evaluación de la SK intravenosa como un tratamiento más práctico y universalmente aplicable.[4]

Con el uso de la SK intravenosa en estudios aleatorizados se demostraron tasas de permeabilidad similares al uso intracoronario, con disminución de la mortalidad inicial en relación al placebo y mejoría en la función ventricular cuando se usaba en pacientes en forma temprana (3 a 4 horas), lo cual permitió el inicio de estudios aleatorizados con placebo con grandes volúmenes de pacientes para evaluar el efecto de la trombolisis intravenosa con SK en los pacientes con infarto agudo (GISSI, ISAM, ISIS-2 Y ASSET), en donde se demostró el beneficio del tratamiento en los pacientes con infarto agudo en las primeras 12 horas frente al placebo.[5]

Agentes trombolíticos intravenosos

Estreptoquinasa

Es el primer trombolítico descubierto y usado clínicamente. Es de origen bacteriano y por lo tanto es antigénico. Tiene una vida media plasmática de 23 minutos y es de acción indirecta, ya que requiere unirse con el plasminógeno en relación 1:1 formando el complejo activador SK-plasminógeno, el cual activa el plasminógeno circulante en plasmina. Posee poca especificidad para la fibrina, generando un estado lítico sistémico y un efecto antitrombótico de

larga acción (1 a 2 días). Los efectos adversos más frecuentes son hipotensión (15 %) por activación de bradikininas vasodilatadoras, reacciones alérgicas (Anafilaxia < 2%), fiebre (5 al 30%) y hemorragia intracerebral (0.1 al 0.5%).[5, 6]

La dosis recomendada actualmente es 1.5 millones de unidades administradas en 30 minutos.

Anistreplase (APSAC)

Fue el primer agente fibrinolítico modificado bioquímicamente con el objeto de prolongar su vida media plasmática (105 min), su estabilidad plasmática y la unión a la fibrina. A pesar de esto conserva la antigenicidad y el efecto lítico sistémico de la SK a la dosis utilizada de 30 mg en 2 a 5 minutos.[5]

Alteplase (Activador del plasminógeno tisular, r-tPA)

Es el primer activador del plasminógeno tisular fisiológico sintetizado por tecnología recombinante, tiene selectividad parcial por la fibrina, vida media corta (6 minutos) y no es antigénico. A diferencia de la SK y el APSAC, puede ser utilizado en varias oportunidades en un paciente ya que no genera anticuerpos neutralizantes. La dosis recomendada es de 100 mg en 90 minutos, administrándose 15 mg en bolo, luego 50 mg en 30 minutos y finalmente 35 mg en 60 minutos, con heparina intravenosa en forma simultánea, con lo cual se han obtenido mayores tasas de permeabilidad del vaso a 90 minutos.[7]

Reteplase

Es el primer mutante del activador del plasminógeno tisular. Con menos especificidad por la fibrina y vida media más larga (13 a 18 minutos) que el alteplase (r-tPA). Su dosis es de dos bolos de 10 unidades con un intervalo de 30 minutos, con resultados clínicos comparables al r-tPA(GUSTO III) y aprobado para uso clínico en 1997. Requiere el uso concomitante de heparina intravenosa.[5]

Uso de trombolíticos en infarto agudo

Los pacientes elegibles para terapia trombolítica dependen del cuadro clínico, de las características electrocardiográficas y del tiempo de presentación. Requieren trombolisis los pacientes con cuadro clínico de infarto agudo (angina de más de 20 minutos de duración), que en el electrocardiograma tengan elevación del segmento ST mayor de 0.1 mV en dos o más derivaciones contiguas o bloqueo de rama izquierda del haz de His (nuevo), en un período menor a 12 horas del inicio de la sintomatología.[8] La meta es tratar el mayor número de pacientes elegibles con terapia de reperfusión (trombolisis) en el menor tiempo posible.

Tiempo

La necrosis miocárdica se inicia a los 15 minutos de la oclusión coronaria con un frente de lesión del endocardio al epicardio. Después de 40 minutos de oclusión la necrosis es del 38%, a las 3 horas es del 57%, a las 6 horas del 71% y a las 24 horas del 85%.[9] Por esto, mientras más temprano se obtenga reperfusión con trombolíticos mayor será el beneficio, con una disminución en la mortalidad del 51% a 21 días en el grupo de pacientes del estudio GISSI-1 que recibieron trombolisis en la primera hora del

inicio de los síntomas frente al placebo.[10]

Existe una disminución absoluta en la mortalidad de 30 vidas por cada 1.000 pacientes tratados con trombolíticos entre 0 y 6 horas del inicio de los síntomas y de 20 vidas por cada 1.000 pacientes entre 7 y 12 horas; entre 13 y 18 horas el beneficio fue estadísticamente incierto, lo que corresponde a que cada hora de retraso en el inicio del tratamiento hay una reducción del beneficio de 1.6 muertes por cada 1.000 pacientes.[10] Existen 3 estudios placebo controlados que evaluaron los beneficios de la reperfusión tardía, luego de 12 horas, (TAMI-6, EMERAS y LATE) en donde el beneficio fue marginal y sin significancia estadística. Por lo tanto, la reperfusión con trombolisis no es recomendada en pacientes con infarto agudo de más de 12 horas de evolución.[10]

Edad

Los pacientes mayores de 75 años se benefician de terapia trombolítica, pues casi la mitad del total de muertes en pacientes con infarto agudo ocurren en este grupo de edad. En el estudio ISSIS-2 se encontró una disminución de 37 a 20% en la mortalidad vascular en pacientes mayores de 80 años tratados con la combinación de SK y aspirina.[11] Por lo tanto, no es apropiado excluir a los pacientes mayores de 75 años sólo por la edad pensando en que la hemorragia intracraneal con trombolíticos se incrementa con la edad. Se deben analizar otros factores de riesgo de presentación de hemorragia intracraneal como peso <70 kg, hipertensión en el momento de la admisión (mayor de 180/110) o uso de r-tPA. En caso de presentarse uno o más factores de riesgo adicionales en un paciente mayor de 75 años, se debe considerar el uso de otro régimen trombolítico (estreptokinasa) o angioplastia primaria.[5]

Permeabilidad del vaso culpable

La importancia de la rápida, completa y sostenida permeabilidad del vaso culpable del infarto agudo fue evaluada en el estudio GUSTO-1, en donde la permeabilidad del vaso culpable a los 90 minutos se correlacionó estrechamente con la reducción de la mortalidad.[7] Independientemente del trombolítico utilizado la mortalidad a 30 días fue del 8.9% en los que la arteria permanecía ocluida (TIMI 0 ó 1) a los 90 minutos; del 7.4% en los que tenían flujo TIMI 2 (perfusión parcial, la arteria llena más lentamente que el vaso adyacente normal) y del 4% en los de perfusión normal (TIMI III). En relación al trombolítico utilizado se encontró flujo normal en el vaso (TIMI III) en el 54 % del grupo de r-tPA y heparina de 38% en el grupo de combinación de r-tPA y SK y de 32 y 29% en los grupos de SK con heparina intravenosa o subcutánea. En el GUSTO 1 el uso del esquema acelerado de r-tPA (100 mg en 90 minutos) obtuvo mayor impacto en la disminución de la mortalidad del infarto que la SK, debido al mayor porcentaje de flujo normal (TIMI III) a los 90 minutos y mantenimiento de la permeabilidad inicial con el uso de heparina intravenosa.

Elección del trombolítico

Los estudios comparativos de agentes trombolíticos entre SK, r-tPA y APSAC (ISIS-3) SK y r-tPA (GISSI-2 y GUSTO-1) y entre r-tPA y rete-

plase (GUSTO III)[12] permiten concluir que el r-tPA 100mg en 90 minutos concomitante con heparina es el estándar actual en términos de beneficio de sobrevida, pero con "altos" porcentajes de hemorragia intracerebral frente a la SK (1.2 vs 1.6%), por lo que en el grupo de pacientes de riesgo de hemorragia intracerebral (definido antes) se recomienda el uso de SK, la cual adicionalmente no requiere el uso de heparina en forma concomitante. El reteplase, de introducción reciente, tiene tasas de permeabilidad y resultados clínicos similares al r-tPA (RAPID-2 y GUSTO III),[12, 13] con la desventaja de que en un subanálisis del GUSTO III se encontró mayor porcentaje de permeabilidad con r-tPA a los 30 min.

Contraindicaciones [5]

Las contraindicaciones absolutas para el uso de trombolíticos en IAM son:

1. Historia previa de ECV hemorrágico.
2. Historia de ECV, demencia o daño del sistema nervioso central en el año anterior.
3. Trauma de cráneo o cirugía cerebral en los 6 meses previos.
4. Neoplasia intracraneal.
5. Sospecha de disección aórtica.
6. Sangrado interno en las 6 semanas previas.
7. Sangrado activo o desorden hemorrágico conocido.
8. Cirugía mayor, trauma, o sangrado en las 6 semanas previas.
9. Resucitación cardiopulmonar traumática en las 3 semanas previas.

Las contraindicaciones relativas las constituyen: pancreatitis hemorrágica, embarazo, úlcera péptica activa, isquemia cerebral transitoria en los 6 meses previos, endocarditis infecciosa, tuberculosis pulmonar cavitada activa, enfermedad hepática avanzada, trombo intracardíaco, hipertensión no controlada (mayor de 180/110), punción de un vaso no compresible en las 2 semanas previas y el uso previo de SK.

Existen ciertas condiciones que no deben considerarse contraindicación, como el uso de warfarina, ya que si el paciente se encuentra en rango de anticoagulación se puede administrar en forma concomitante al trombolítico plasma fresco congelado.[14] La administración de trombolítico durante la menstruación aumenta las necesidades de transfusión pero no contraindica su uso.[15]

Subgrupos

Shock cardiogénico

La terapia trombolítica es menos efectiva en pacientes con *shock* cardiogénico. En el GISSI 1 la mortalidad hospitalaria en pacientes con *shock* cardiogénico fue igual en el grupo de SK y placebo (70.1 vs 69.9%).[16] En el análisis de los estudios de terapia fibrinolítica (FTT)[10] no se demostró diferencia estadística entre el grupo placebo y el del trombolítico. Por este motivo el *shock* cardiogénico constituye una indicación para angioplastia primaria, y en caso de no disponer de ella, se debe elegir trombolisis con SK, el uso de balón de contrapulsación intraaórtico y el uso de vasopresores, ya que la mejoría del flujo sanguíneo pudiera restaurar la tasa de disolución del trombo a valores normales. Un estudio prospectivo y aleatorizado (TACTICS) se está realizando para evaluar si la combinación de trombolisis y balón intraaórtico de contrapulsación

ofrece algún beneficio en términos de sobrevida y seguridad frente a trombolisis sola.[17]

Cirugía previa de revascularización coronaria

La presencia de cirugía de revascularización miocárdica como antecedente en un paciente con infarto agudo constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad a 30 días debido a la presencia de enfermedad multivaso, el deterioro de la función ventricular y el bajo porcentaje de permeabilidad del vaso culpable a los 90 minutos.[15] El trombolítico recomendado es el r-tPA ya que en el GUSTO I la mortalidad a 30 días fue 8.3% con r-tPA y 11% con SK.

Diabéticos

Constituyen el grupo de pacientes con mayor beneficio derivado de la terapia de reperfusión (trombolisis), debido a las mayores tasas de mortalidad temprana en relación a los no diabéticos y al beneficio demostrado en el análisis de los estudios de terapia fibrinolítica (FTT),[10] con disminución de la mortalidad de un 21% a 35 días con trombolisis frente al placebo (37 vidas salvadas por cada 1.000 pacientes tratados).

Trombolisis y angioplastia planeada de rescate

Los estudios iniciales realizando angioplastia inmediatamente después de trombolisis con SK[18] encontraron una alta incidencia de sangrado y necesidad de transfusión (39%). Estudios posteriores fueron suspendidos por incremento de las complicaciones durante la intervención (TIMI IIA y el estudio europeo cooperativo).[19] En el estudio PACT,[20] en el cual los pacientes con infarto agudo se aleatorizaron a 50 mg de r-tPA o placebo y fueron llevados de manera inmediata a angioplastia de rescate, se documentó flujo TIMI III previo a la ACTP en el 33% del grupo de r-tPA y de 15% en el grupo placebo. No hubo diferencias en las complicaciones entre ambos grupos, pero se observó mejor fracción de eyección en el grupo de pacientes con flujo TIMI III en el vaso al ingreso a la sala de hemodinamia o cuando la angioplastia lograba flujo TIMI III en la primera hora del bolo de r-tPA. La combinación de bajas dosis de trombolíticos (r-tPA 50 mg en 3 minutos) y angioplastia de rescate permite obtener más tempranamente un porcentaje de permeabilidad inicial en el vaso (TIMI III) mientras el paciente se traslada a la sala de hemodinamia, sin complicaciones adicionales, y un beneficio en la función ventricular y muy probablemente en la mortalidad, pudiendo tener utilidad en el grupo de pacientes de alto riesgo (mayores de 70 años, diabéticos, *shock* cardiogénico e infarto anterior), en especial cuando esperan ser trasladados a un centro de cuidado terciario.

Trombolisis e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIA:

Los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa han demostrado su utilidad en el manejo de los síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST y durante los procedimientos de intervencionismo coronario al disminuir en relación al placebo la mortalidad, la incidencia de infarto no fatal y la aparición de nuevos eventos isquémicos. Estos inhibidores actúan en la fase final de la agregación plaquetaria, ya

que el receptor IIb/IIIa constituye la vía final de los diferentes estímulos plaquetarios de activación y agregación (epinefrina, trombina, colágeno, ADP, tromboxano A2, etc). Actualmente existen 4 inhibidores del receptor IIb/IIIa en investigación combinados con trombolíticos en el manejo del infarto agudo: Abciximab, tirofibán, eptifibatide y lamifibán.[5]

Los trombolíticos en el manejo del infarto agudo tienen varias limitaciones debido a que obtienen flujo TIMI III solamente en el 30 a 55% de los pacientes dependiendo del trombolítico utilizado, presentan como complicación hemorragia intracerebral en el 0,5 a 1,5% de los pacientes y reoclusión en el 16 +/- 10%, la cual se asocia a reinfarto e incremento de la morbimortalidad.[21] La causa de la reoclusión probablemente esté relacionada con la generación de trombina por el trombolítico, la cual activa el sistema de coagulación y la agregación plaquetaria y reduce la actividad del sistema fibrinolítico por activación proteolítica de un inhibidor de la fibrinolisis activado por trombina (TAFI), creando de manera paradójica un estado protrombótico y "resistencia al trombolítico".[22]

Aunque la aspirina actúa de forma sinérgica con el trombolítico[11] reduciendo la mortalidad y disminuyendo la reoclusión, es un débil antiplaquetario. Los inhibidores del receptor IIb/IIIa de la plaqueta producen un efecto antitrombótico por inhibición directa de la unión del fibrinógeno al receptor GP IIb/IIIA y llevando a la inhibición de la agregación plaquetaria dependiendo de la dosis. La combinación del trombolítico con un inhibidor del receptor de la GP IIb/IIIa en el infarto agudo se utilizó para mejorar la permeabilidad temprana y disminuir el riesgo de reoclusión.

Los primeros estudios utilizaron dosis completas del trombolítico con el inhibidor IIb/IIIa. La combinación de r-tPA con el anticuerpo monoclonal murino m7E3 en un estudio de seguridad (TAMI 8) no mostró un incremento de las complicaciones hemorrágicas.[23] El IMPACT, que evaluó el uso de r-tPA con eptifibatide (dosis alta) en 132 pacientes, demostró mejoría en el porcentaje de flujo TIMI III a los 90 minutos en el grupo con eptifibatide frente al placebo (66% vs 39%), sin diferencia en las complicaciones hemorrágicas.[24] En un estudio posterior con SK y eptifibatide se encontraron complicaciones hemorrágicas, especialmente en el subgrupo de pacientes con dosis altas de eptifibatide, que obligaron a suspender el estudio.

La otra meta en las terapias de combinación de trombolíticos con inhibidores IIb/IIIa fue disminuir la incidencia de hemorragia intracerebral al disminuir la dosis del trombolítico y utilizar bajas dosis de heparina.

El estudio TIMI 14[25] evaluó el uso de dosis bajas de trombolíticos (SK y r-tPA) y abciximab (solo y en combinación) en pacientes con infarto agudo de menos de 12 horas de evolución, a los que se sometió a 4 regímenes de tratamiento: r-tPA acelerado solo, dosis reducida de r-tPA y abciximab, dosis reducida de SK y abciximab y abciximab solo. El grupo de abciximab sólo obtuvo flujo TIMI III a los 90 min en un 32%, comparable a los obtenidos con SK en otros estudios. El grupo de abciximab y SK obtuvo flujo TIMI III en un 34% a 46%, y el subgrupo de pacientes con dosis de SK de 1,5 millones de unidades más abciximab debió ser

suspendido por exceso de hemorragia mayor. El grupo de pacientes en donde se obtuvo sustancial mejoría del flujo TIMI III fue en la combinación r-tPA 50 mg (15 mg en bolo y 35 mg en 60 minutos) y abciximab con flujo TIMI III a los 90 minutos de 77% vs. 62% con r-tPA solo. La permeabilidad temprana (a los 60 minutos) fue mejor en el grupo de combinación (r-tPA 50 mg y abciximab) que en el de r-tPA solo (72% vs 43%). La perfusión miocárdica evaluada con resolución del segmento ST fue mejor en el grupo de combinación. La combinación de r-tPA en baja dosis y abciximab mejoró la velocidad (a los 60 minutos), el porcentaje y la extensión de la reperfusión en el infarto agudo sin incrementar el riesgo de sangrado mayor.

Resultados preliminares del estudio GUSTO IV,[26] en donde se combina abciximab con diferentes dosis de reteplase en pacientes con infarto agudo, demuestran tasas de permeabilidad entre los 60 y 90 minutos de 63% de los pacientes, con más del 75% de los pacientes requiriendo intervención en la arteria relacionada al infarto, sin complicaciones hemorrágicas en el reporte inicial. Se esperan los reportes finales de los estudios TIMI 14 y GUSTO IV para comparar la mortalidad en estos estudios, en relación con los estudios de trombolíticos solos en dosis completas.

La utilización de bajas dosis de trombolíticos, inhibidores de la GP IIb/IIIa en dosis plenas y heparina no fraccionada en dosis bajas (o heparinas de bajo peso molecular) previo a la angioplastia/*stent* coronario ha sido denominada "intervención coronaria percutánea facilitada". Lo anterior puede ser iniciado rápidamente y restaurar el flujo (componente farmacológico), ofreciendo una "ventana" de tiempo para la implementación del procedimiento intervencionista necesario, con el potencial de un mejor resultado (disminución de la mortalidad) y un riesgo más bajo.

Trombolíticos e inhibidores directos de la trombina

La hirudina no ha demostrado beneficio significativo frente a la heparina en términos de mortalidad o reinfarto, y en el estudio GUSTO IIa fue asociada con un porcentaje inaceptablemente alto de hemorragia intracerebral.[5]

El hirulog, un derivado de la hirudina, fue evaluado en el estudio HERO (El hirulog en reperfusión/oclusión tempranas) en 412 pacientes con infarto agudo que recibieron SK en combinación con heparina, o con hirulog en dosis baja y dosis alta. A los 90 minutos el flujo TIMI III fue mejor en el grupo de hirulog (48% dosis alta y 46% dosis baja) que en los grupos de heparina (35%), con disminución en el grupo de hirulog de la necesidad de angioplastia de rescate, muerte, *shock* cardiogénico e infarto recurrente (12,5% y 14 % vs 17.9% con heparina) con menor frecuencia de hemorragias mayores en el grupo de hirulog. Se está realizando un estudio fase III en 17.000 pacientes (HERO-2) comparando el hirulog con heparina como terapia adjunta a la SK en el tratamiento del infarto agudo.[5]

Nuevos agentes trombolíticos

Saruplase

Producido por tecnología recombinante, es el activador del plasminógeno tisular tipo urokinasa de una sola cadena, y a diferencia de la

urokinasa es inactivado lentamente por los inhibidores plasmáticos. Con un vida media de 8 a 10 minutos, no ha demostrado un beneficio superior al r-tPA o la SK en los estudios comparativos.

Lanetoplase

Es un mutante del activador del plasminógeno tisular con vida media más larga (26 a 32 minutos) y mayor afinidad por la fibrina. En los estudios realizados, la administración de un bolo de 120 U/kg de lanetoplase es tan efectivo como el r-tPA en esquema acelerado (permeabilidad coronaria) con un aceptable perfil de seguridad.

TNK-tPA

Es un mutante del activador del plasminógeno tisular en 3 sitios diferentes, lo que le otorga vida media larga (11 a 20 minutos), mayor especificidad por la fibrina y resistencia a la inhibición por el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Los estudios iniciales establecieron la dosis de 30 a 40 mg en bolo (estudio ASSENT). Se encuentra en desarrollo el estudio ASSENT-II para demostrar la equivalencia en mortalidad entre el TNK-tPA y el esquema acelerado de r-tPA.

Estafiloquinasa

Es una proteína bacteriana del estafilococo aureus, y a diferencia de la SK es fibrinoespecífica.

Es antigénica, pero la creación de un mutante de la estafiloquinasa, la KER estafiloquinasa, conserva su actividad fibrinolítica y no es reconocida por anticuerpos.

Conclusiones:

La trombolisis como terapia de reperfusión en el manejo del infarto agudo se recomienda como tratamiento de elección en los pacientes con infarto y electrocardiograma con elevación del segmento ST mayor de 0.1 mV en dos o más derivaciones contiguas o bloqueo de rama izquierda del haz de His (nuevo), en un período menor a 12 horas del inicio de la sintomatología y sin contraindicaciones. El esquema recomendado por sus efectos en la mortalidad es r-tPA acelerado 100 mg en 90 minutos, administrándose 15 mg en bolo, luego 50 mg en 30 minutos y finalmente 35 mg en 60 minutos, con heparina intravenosa en forma simultánea, y en el grupo de pacientes con alto riesgo de hemorragia intracraneal SK 1.5 millones de unidades en 30 minutos. La ventaja del trombolítico frente a la terapia de revascularización mecánica es la rapidez de administración.

Las terapias de combinación con inhibidores de la GP IIb/IIIa, inhibidores directos de la trombina y heparinas de bajo peso molecular se encuentran en evaluación y los resultados de los estudios darán información adicional sobre el impacto de estas nuevas terapias en la disminución de la mortalidad con menores efectos adversos (Hemorragia).

Bibliografía

1. *Braunwald E. Acute Myocardial Infarction In: Braunwald Heart Disease A textbook of cardiovascular medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1997, pp 1184-1288.*
2. *Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. JAMA 1912, 59 pp 220-228.*
3. *DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R,*

Golden MS et al. Prevalence of total coronary oclussion during the early hours of transmural myocardial infraction. N. England journal medicine. 1980; 3030, pp 897-902.

4. *Yusuf s, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease: treatments following myocardial infartion. JAMA 1988; 260 pp 2088-2093.*
5. *Cannon C.P. and Braunwald E. Thrombolytic therapy for acute myocardial infarction with ST-segment elevation. In: Management of acute coronary syndromes. Humana Press, New jersey, 1999, pp 201-241.*
6. *The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infraction. New England Journal of medicine, 1993, 329 pp 673-682.*
7. *Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR Jr et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-1 Investigators. Circulation 1995; 91: 1923-1928*
8. *Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM et al. ACC/AHA Guidelines for the manegement of patients with acute myocardial infarction: Executive summary (Committee on manegement of acute myocardial infarction), 1996; 94: 2341-2350.*
9. *Yellon DM , Hearse DJ, Crome R, Wyse RKH. Temporal and spatial characteristics of evolving cell injury during regional myocardial ischemia in the dogs. Circulation. 1977; 56 786-794*
10. *Fibrinolytic therapy Trialist' (FTT) Collaborative group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbility results from all randomized trials of more than 1000 patients. Lancet, 1994; 343: 311-322*
11. *ISIS-2 Collaborative group: randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; II: 349-360*
12. *The global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase for acute myocardial infarction. New England Journal of medicine, 1997; 337: 1118-23.*
13. *Bode C, Smalling RW, Berg G et al, for the RAPID II Investigators. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-load, accelerated alteplase (recombinat tissue plasminogen activator)in patients with acute myocardial infarction. Circulation, 1996; 94: 891-8*
14. *De Jaegere PP, Arnold AA, Balk AH, Simoons ML. Intracranial hemorrhage in association with thrombolytic therapy: incidence and clinical predictive factors. Journal of American College of Cardiology. 1992; 19: 289-294.*
15. *Karnash SL, Granger CB, White HD, Woodlief LH, Topol EJ, Califf RM, for the GUSTO -1 Investigators. Treating menstruating woman with thrombolytic therapy: Insights from the global Utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries (GUSTO-1). Journal of American College of Cardiology. 1995; 26: 1651-1656.*
16. *Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Lancet, 1986; 1: 307-402.*
17. *Santoro MS and Buonamici P. Reperfusion therapy in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction, American Heart Journal, 1999; 138 # 2 Pp 1-9*
18. *O'Neill WW, Weintraub R, Grines CL et al. A prospective, placebo, controlled, randomized trial of intravenous streptokinase and angioplasty versus lone angioplasty therapy of acute myocardial infarction. Circulation 1992; 86: 1710-7*

19. *The TIMI research Group. Immediate versus delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: The TIMI IIa. JAMA, 1988; 260: 2849-58*
20. *Ross AM, Coyne KS, Reiner JS et al. A randomized trial comparing angioplasty with a strategy of short-Acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: The PACT Trial. Journal of American College of Cardiology, 1999; 34 1954-62*
21. *Verheugt WA, Meijer A, Lagrand WK and Eenige MJ. Reocclusion : The flip side of coronary thrombolysis. Journal of American College of Cardiology, 1996, 27: 766-73*
22. *Ferrario M, Reppeto A, Lucrezioti S and Ardissino D. Low dose fibrinolytics and glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade for the treatment of acute myocardial infarction . American Heart Journal, 1999, 138 15-20.*
23. *Kleiman NS, Ohman EM, Califf RM et al. Profound inhibition of platelet aggregation with monoclonal antibody 7E3 Fab after thrombolytic therapy: results of the Thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) 8 pilot study. Journal of American College of omized, placebo, controlled, dose ranging trial. Circulation. 1997; 95: 846-54*
25. *Antman EM, Giugliano RP, Gibson M et al for the TIMI 14 investigators. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Results of the thrombolysis in acute myocardial infarction (TIMI) 14 trial Circulation;1999; 99: 381-9*
24. *Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G et al. Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin receptor blockade with integrilin in acute myocardial infarction: results of a rand 2720-2732*
26. *Califf RM. IIb/IIIa today: Changing the practice of cardiovascular medicine. glycoprotein IIb/IIIa blockade and thrombolytics: Early lessons from The SPEED and GUSTO IV Trials. American Heart Journal, 1999, 138 30-4.*

MOMENTO QUIRÚRGICO ÓPTIMO EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD VALVULAR CARDÍACA

Gustavo Restrepo, MD.
Sergio Franco, MD, FCCP.

Estenosis aórtica

1. Etiología

La causa más común de estenosis aórtica en los adultos es un proceso degenerativo y calcífico de las cúspides aórticas. Una malformación congénita de la válvula (usualmente aorta bicúspide) es una causa frecuente en adultos jóvenes. Otra causa menos frecuente de estenosis aórtica es la fiebre reumática, donde se encuentra fusión de las comisuras con cicatrización y calcificación de las cúspides.

2. Evaluación de la severidad

El área valvular aórtica del adulto normal es de 3.0 a 4.0 cm^2. Se considera estenosis aórtica leve un área > de 1.5 cm^2, moderada un área entre 1.0 a 1.5 cm^2 y severa un área< 1.0 cm^2. Cuando la estenosis es severa y el gasto cardíaco es normal, el gradiente medio transvalvular aórtico es usualmente mayor de 50 mm Hg. Por ecocardiografía Doppler y cateterismo, se considera estenosis aórtica leve un gradiente medio < 25 mmHg, moderada un gradiente medio entre 25 y 50 mmHg y severa un gradiente medio > 50 mmHg. En pacientes con disminución del gasto cardíaco por disminución de la función ventricular, los gradientes y el área valvular subvaloran el grado de severidad, debido a que estos factores son muy dependientes de la función ventricular. En estos casos puede ser de utilidad la realización de ecocardiografía de estrés (farmacológica o con ejercicio), para evaluar los cambios del gradiente, área valvular y resistencia valvular aórtica. Por ejemplo, si la infusión de dobutamina produce incremento del volumen latido, con incremento del área valvular hacia valores por fuera del rango severo, indica estenosis aórtica leve o moderada. Si con la infusión de dobutamina el incremento del área valvular es mínimo o el área persiste en el rango severo, la estenosis aórtica se considera severa.

3. Síntomas

Usualmente hay un período latente prolongado asintomático. Cuando aparecen los síntomas de angina, síncope o falla cardíaca, la sobrevida promedio es de sólo 2 a 3 años. La muerte súbita puede ocurrir en este grupo de pacientes con síntomas, pero es muy rara en población asintomática.

4. Evaluación del paciente asintomático

Los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica requieren evaluaciones clínicas rutinarias, cada 6 a 12 meses. En la evaluación inicial se debe solicitar un ECG, radiografía de tórax y un ecocardiograma Doppler color. Si hay discrepancias entre los síntomas clínicos y el grado de severidad por ecocardiografía, puede ser necesario realizar un cateterismo cardíaco y angiografía coronaria. La prueba de esfuerzo puede ser de utilidad en algunos pacientes para evaluar los síntomas inducidos por el ejercicio y la capacidad de ejercicio. Una respuesta hipotensora durante el ejercicio sugiere estenosis aórtica severa. La frecuencia de los estudios de control (ECG, ecocardiograma) dependen del grado

de severidad y de la aparición de síntomas.

5. Indicaciones de cateterismo cardíaco

Este procedimiento estaría indicado para evaluar la severidad de la estenosis aórtica cuando hay discrepancias entre los síntomas clínicos y los hallazgos ecocardiográficos. La angiografía coronaria está indicada en pacientes con sospecha adicional de enfermedad coronaria. En algunos centros se realiza en forma rutinaria en pacientes mayores de 45 años con estenosis aórtica severa antes de ser llevados a reemplazo valvular aórtico.

6. Indicaciones de reemplazo valvular aórtico

Existen indicaciones y guías generales bien definidas de reemplazo valvular. Sin embargo, estas deberán ser analizadas cuidadosamente con relación a cada paciente en particular, teniendo en cuenta los factores de riesgo concomitantes individuales, el seguimiento clínico y ecocardiográfico continuo, la expectativa de vida y el medio social y geográfico en el que se desenvuelva el paciente. Estas guías son dadas con base en la clasificación establecida por la Asociación Americana del Corazón (American Heart Asociation) y el Colegio Americano de Cardiología (American College of Cardiology), siguiendo las recomendaciones basadas en la evidencia científica para procedimientos diagnósticos y terapéuticos Clase I y Clase II :

Clase I: Condiciones para las cuales hay evidencia científica y/o acuerdo general en que un tratamiento o procedimiento propuesto es útil y efectivo.

Clase II: Condiciones para las cuales la evidencia es conflictiva o hay divergencia de opiniones acerca de la utilidad y eficacia de un procedimiento o tratamiento.

IIa. El peso de la evidencia científica/opinión está a favor de la utilidad y eficacia.

IIb. La utilidad y eficacia no están bien establecidas por evidencia/opinión.

Clase III: Condiciones para las cuales hay evidencia o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento no es útil y en algunos casos puede ser perjudicial.

Según la anterior clasificación, las indicaciones quirúrgicas en estenosis de la válvula aórtica son las siguientes:

1. Paciente sintomático con estenosis aórtica severa. (I)
2. Paciente con estenosis aórtica severa que requiere cirugía de *bypass* arterial coronario. (I)
3. Paciente con estenosis aórtica severa que requiere cirugía de la aorta o de otras válvulas cardíacas. (I)
4. Paciente con estenosis aórtica moderada que requiere cirugía de *bypass* coronario, cirugía de la aorta o de otras válvulas cardíacas. (IIa)
5. Pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa que presentan alguno de los siguientes hallazgos :

Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (IIa)
Respuesta anormal al ejercicio (hipotensión) (IIa)
Taquicardia Ventricular (IIb)
Severa hipertrofia ventricular izquierda
(> 15 mm) (IIb)
Área valvular < 0.6 cm (IIb)

1. Paciente sintomático.

Todos los pacientes sintomáticos con cualquier grado de estenosis aórtica se benefician de la cirugía de reemplazo válvular aórtico, beneficio medido a través de la mejoría en los síntomas (mejoría del estado hemodinámico y de la clase funcional) y el aumento en la sobrevida a largo plazo. Esto es cierto en todos los pacientes, independiente del grado inicial de compromiso de la función sistólica del ventrículo izquierdo, excepción hecha del paciente con disfunción ventricular izquierda severa secundaria a enfermedad arterial coronaria.

2-3-4. Paciente con estenosis aórtica severa quien requiere cirugía de bypass arterial coronario/ cirugía de aorta o de otras válvulas.

Todo paciente con estenosis aórtica severa, independiente de los síntomas, que sea llevado a cirugía de revascularización miocárdica, cirugía de la aorta o cirugía sobre otras válvulas, deberá ser sometido a un reemplazo valvular aórtico durante el mismo acto operatorio. La mejoría en la sobrevida es estadísticamente significativa en pacientes con función ventricular normal o moderadamente comprometida. Existe un grupo de pacientes de alto riesgo, en quienes la enfermedad coronaria es responsable de una disfunción ventricular severa (FE 20%), en quienes se deberá evaluar el beneficio conjunto de la cirugía y la indicación de cirugía primaria.

5. Pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa.

Este es el grupo más controvertido en la toma de la decisión quirúrgica. Sin embargo, los pacientes asintomáticos que presenten algún grado de compromiso de la función ventricular o áreas valvulares menores de 0.6 cm^2, tienen el mayor riesgo de presentar muerte súbita, lo que los convierte en candidatos a reemplazo valvular aórtico. Esto depende del área de superficie corporal, pues pacientes con un área de superficie corporal mayor de 1.8 m^2, generalmente son sintomáticos con áreas valvulares de aproximadamente 0.9-1.0 cm^2. Es poco probable encontrar pacientes realmente asintomáticos en quienes el grado de estenosis sea tan significativo como para producir cambios en la función ventricular izquierda.

7. Situaciones especiales en estenosis aórtica :

A. Valvulotomía aórtica con balón

La valvulotomía aórtica percutánea con balón tiene un papel muy limitado en el tratamiento de la estenosis aórtica del adulto (mayor de 20 años de edad). Luego de realizada se puede alcanzar una reducción moderada en el gradiente transvalvular aórtico. Sin embargo, el área válvular obtenida raramente es mayor de 1 cm^2 y generalmente existe reestenosis y deterioro clínico y hemodinámico luego de 6 – 12 meses de realizada. Por lo tanto, en pacientes adultos con estenosis aórtica, la valvulotomía con balón no es un sustituto para el reemplazo valvular quirúrgico. La valvulotomía con balón puede jugar un papel temporal en el manejo de pacientes con estenosis aórtica severa que no son candidatos quirúrgicos iniciales; tal es el caso del paciente con edema pulmonar refractario o *shock* cardiogénico, en

quien la valvulotomía puede servir como puente para compensar el paciente y ser llevado en mejores condiciones al tratamiento quirúrgico definitivo.

Los adolescentes y adultos jóvenes (promedio 20 años de edad) se benefician de la valvulotomía con balón, siendo éste un buen método paliativo y temporal, con baja morbilidad y buenos resultados a largo plazo. Las recomendaciones generales para valvulotomía aórtica percutánea con balón en adolescentes y < de 21 años con estenosis aórtica son:

1. Síntomas de angina, síncope o disnea de ejercicio con un gradiente > 50 mmHg (I)
2. Gradiente transvalvular > 60 mmHg. (I)
3. Cambios recientes electrocardiográficos de isquemia o de repolarización en reposo o en ejercicio con un gradiente transvalvular > 50 mmHg. (I)
4. Gradiente > 50 mmHg en el paciente que realiza ejercicios de alta competencia o en aquellas pacientes que desean tener un embarazo. (IIa)

B. Paciente anciano:

Debido a que no existe un tratamiento médico completamente efectivo y a que la valvuloplastia con balón no es una alternativa aceptable a la cirugía, el reemplazo valvular aórtico deberá ser considerado en todos los pacientes ancianos que tengan síntomas secundarios de una estenosis valvular aórtica. El reemplazo valvular es técnicamente posible a cualquier edad, y la decisión dependerá de muchos factores asociados, entre los que se deben incluir las condiciones generales del paciente, patologías comórbidas, la expectativa de vida y por supuesto los deseos del paciente.

Insuficiencia aórtica

1. Etiología

Las causas más frecuentes de insuficiencia aórtica (IA) son la dilatación idiopática del anillo aórtico, anormalidades congénitas de la válvula (aorta bicúspide), degeneración calcífica, enfermedad reumática, endocarditis infecciosa, hipertensión arterial sistémica, degeneración mixomatosa de las cúspides aórticas, disección de la aorta ascendente y el síndrome de Marfan. La mayoría de estas lesiones producen IA crónica con dilatación lenta y progresiva del VI con una fase asintomática prolongada. Otras lesiones, como la endocarditis infecciosa, la disección aórtica y el trauma, producen con frecuencia IA aguda, con elevación súbita de la presión de llenado del VI, reducción del gasto cardíaco y edema pulmonar.

2. Evaluación de la severidad

La severidad de la enfermedad debe evaluarse teniendo en cuenta el cuadro clínico y los datos de función ventricular y morfológicos del VI. La evaluación inicial, además de la historia clínica y el examen físico, debe incluir un ECG, radiografía de tórax, y un ecocardiograma Doppler color. En el paciente *asintomático*, la evaluación de la función VI y de los diámetros del VI con *ecocardiograma Doppler* son de gran utilidad. La fracción de eyección del VI en el paciente con IA debe ser igual o mayor del 60%. Se consideran diámetros normales del VI < 55 mm en diástole y < 35 mm en sístole. Se considera una dilatación leve del VI un diámetro en diástole < 60 mm y en sístole <45 mm;

una dilatación moderada un diámetro en diástole de 60 a 70 mm y en sístole de 45 a 50 mm; una dilatación severa un diámetro en diástole de 70 a 75 mm y en sístole de 50 a 55 mm y muy severa, un diámetro en diástole > 75 mm y en sístole > 55 mm. Si la fracción de eyección (FE) en los estudios seriados disminuye en forma consistente (FE <60%), el paciente debe ser llevado a reemplazo valvular aórtico (RVA). Si el paciente se torna *sintomático* (disnea, angina de pecho, poca tolerancia al ejercicio), se recomienda RVA. El incremento significativo y consistente de los diámetros ventriculares, acompañado de disminución de la función ventricular, incluso en el paciente asintomático, también se considera indicación para RVA. Pacientes con ventrículos muy severamente dilatados (diástole > 75 mm, sístole > 55 mm) también deben ser llevados a RVA, aun estando asintomáticos. Algunos pacientes con IA severa y diámetros ventriculares con moderada a severa dilatación pueden permanecer asintomáticos y con adecuada función ventricular (FE > 60%) durante varios años y no requieren RVA (ver tratamiento médico más adelante). Ante la aparición de síntomas, dilatación del VI o disminución de la FE, estos pacientes deben ser llevados a RVA.

La *prueba de esfuerzo* puede ser de utilidad para evaluar la capacidad funcional en pacientes cuyos síntomas no son acordes con los datos de función ventricular y de severidad de la IA aportados por el ecocardiograma (por ejemplo, pacientes muy sintomáticos, con grados leves a moderados de IA o con dilataciones leves a moderadas del VI o con una FE > 60%). La FE durante el ejercicio y el cambio de la FE de reposo a ejercicio son frecuentemente anormales incluso en pacientes asintomáticos y estos datos no han demostrado valor diagnóstico o pronóstico independiente cuando se comparan con los datos de FE en reposo o con los cambios en los diámetros del VI ya mencionados.

El *cateterismo cardíaco con angiografía coronaria* está indicado cuando hay sospecha de enfermedad coronaria, ya sea por la edad, síntomas o factores de riesgo asociados.

3. Síntomas

Usualmente hay un período latente prolongado asintomático. Cuando aparecen los síntomas de angina, disnea o falla cardíaca, tiene mal pronóstico con terapia médica; la tasa de mortalidad es mayor de un 10% por año en pacientes con angina y > 20% por año en pacientes con falla cardíaca. La muerte súbita puede ocurrir en este grupo de pacientes con síntomas, pero es muy rara en población asintomática (< 0.2%).

4. Tratamiento médico

Está diseñado para mejorar el volumen latido anterógrado, reducir el volumen regurgitante, preservar la función y disminuir la hipertrofia y el estrés de la pared del VI. En la IA aguda, el nitroprusiato de sodio es la droga de elección, mientras el paciente es llevado a RVA. En IA crónica, la droga más estudiada ha sido la nifedipina de larga acción, la cual demostró disminución de la progresión hacia síntomas o disfunción del VI en pacientes con IA severa. Cuando estos pacientes necesitaron RVA, todos sobrevivieron a la cirugía y el tamaño del VI y la función ventricular mejoraron considerable-

mente. Actualmente no hay suficientes estudios con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) para permitir recomendaciones definidas. Estudios iniciales sugieren disminución de la masa y preservación de la función VI en pacientes con IA crónica.

Las indicaciones aprobadas de terapia vasodilatadora para la IA crónica son las siguientes:

1.Terapia crónica en pacientes con insuficiencia severa con síntomas y/o disfunción VI, cuando la cirugía no está indicada por factores cardíacos o no cardíacos adicionales.

2. Terapia crónica en pacientes asintomáticos con insuficiencia severa con dilatación del VI, pero función sistólica normal.

3. Terapia crónica en pacientes asintomáticos con hipertensión y algún grado de insuficiencia.

4. Terapia crónica con IECA en pacientes con disfunción VI persistente después del RVA.

5. Tratamiento quirúrgico

1. Insuficiencia aórtica aguda

Los pacientes que desarrollan insuficiencia aórtica aguda no alcanzan a desarrollar los mecanismos cardíacos compensatorios debido a que se impone un gran volumen regurgitante de manera súbita a un corazón de tamaño previamente normal. El edema pulmonar, las arritmias ventriculares, el colapso hemodinámico y la disociación electromecánica son frecuentes y se constituyen en causa de muerte en este grupo específico de pacientes. La intervención quirúrgica urgente o emergente(insuficiencia aórtica aguda secundaria a disección aórtica) es el tratamiento de elección en los pacientes con insuficiencia aórtica aguda.

2. Insuficiencia aórtica crónica

Recomendaciones para el reemplazo valvular aórtico en pacientes con insuficiencia aórtica crónica severa :

a. Pacientes en clase funcional NYHA III/IV o en clase II-IV de la Canadian Heart Association y función ventricular izquierda preservada (definida como una FE > 50%). (I)

b. Pacientes en clase funcional NYHA II y función ventricular izquierda preservada, pero con dilatación o disfunción progresiva del ventrículo izquierdo. (I)

c. Pacientes que se tornan sintomáticos, independiente de la función ventricular. (I)

d. Pacientes sintomáticos o asintomáticos, con disfunción en reposo leve a moderada del ventrículo izquierdo (definida como una FE entre 25 – 49 %). (I)

e. Pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, cirugía sobre la aorta o sobre otras válvulas cardíacas. (I)

f. Pacientes en clase funcional NYHA II y función ventricular izquierda preservada, sin evidencia de dilatación o disfunción progresiva del ventrículo izquierdo. (IIa)

g. Pacientes asintomáticos con función ventricular izquierda normal, pero con severa dilatación del ventrículo izquierdo (fin de diástole > 75 mm o fin de sístole > 55 mm). (IIa)

h. Pacientes con severa disfunción ventricular izquierda (FE < 25%). (IIb)

i. Pacientes asintomáticos con función ventricular izquierda normal, pero con dilatación progresiva del ventrículo izquierdo, cuando el grado de dilatación es moderado (fin de diástole 70 - 75 mm o fin de sístole 50 - 55 mm). (IIb)

La historia natural de los pacientes con insu-

ficiencia aórtica y con evidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FE < o igual a 50%), *aún asintomáticos*, apunta a que estos pacientes deberán ser llevados a cirugía de reemplazo valvular aórtico antes del desarrollo de síntomas, de la progresión de los existentes, o de que se empeore la disfunción ventricular izquierda.

En pacientes con insuficiencia valvular aórtica y concomitante compromiso de la raíz aórtica, el reemplazo quirúrgico de la válvula y la reconstrucción de la raíz están indicados, independientemente de la severidad de la insuficiencia, cuando la dilatación de la raíz aórtica es > o igual a 50 mm por ecocardiografía.

Estenosis mitral

1. Etiología

La principal causa de estenosis mitral (EM) es la carditis reumática. La estenosis mitral aislada se presenta en el 40% de los pacientes con enfermedad cardíaca reumática. La relación de mujeres a hombres es de 2:1.

2. Evaluación de la severidad

El área valvular mitral es de 4.0 a 5.0 cm^2. Se considera estenosis mitral leve un área valvular > 1.5 cm^2 y un gradiente medio < 5.0 mm Hg, estenosis mitral moderada un área entre 1.0 y 1.5 cm^2 y un gradiente medio entre 5 y 10 mmHg y estenosis mitral severa un área < 1.0 cm^2 y un gradiente medio > 15 mmHg.

3. Síntomas

Un área valvular mitral > 1.5 cm^2 usualmente no produce síntomas en reposo. Los primeros síntomas de disnea en pacientes con estenosis mitral leve son usualmente precipitados por ejercicio, estrés emocional, infección, embarazo, o fibrilación auricular (FA) con alta respuesta ventricular. La estenosis mitral severa produce disnea de reposo, disnea paroxística nocturna, signos de bajo gasto cardíaco y edema agudo del pulmón. En algunos pacientes la manifestación inicial de la EM es el inicio de FA o de un evento embólico.

4. Evaluación del paciente asintomático

Toda evaluación inicial debe incluir una historia clínica completa, examen físico, ECG, radiografía de tórax y un ecocardiograma Doppler color. El *ecocardiograma*, además de evaluar el área valvular y los gradientes transvalvulares, permite definir las características morfológicas de la válvula (motilidad, engrosamiento, calcificación y compromiso subvalvular), calcular la presión sistólica de la arteria pulmonar, la función de ambos ventrículos y la presencia de valvulopatías asociadas.

El paciente con estenosis mitral leve requiere solamente un seguimiento anual. El paciente con estenosis moderada o severa, requiere un ecocardiograma para evaluar la morfología de la válvula y la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP). Si la PSAP es > 50 mmHg (en reposo) y la morfología de la válvula es adecuada, debe considerarse la posibilidad de valvuloplastia percutánea con balón (VPB). Si durante el ejercicio (por ejemplo, durante una prueba de esfuerzo) el paciente presenta severa hipertensión arterial sistólica pulmonar (PSAP> 60 mmHg) y el gradiente medio transmitral se aumenta a más de 15 mmHg, al paciente se le puede recomendar VPB (si la

morfología de la válvula es adecuada). En pacientes asintomáticos con estenosis mitral severa y significativa hipertensión arterial pulmonar en reposo (PSAP > 60 mmHg), se debe recomendar VPB (si la morfología valvular lo permite) o tratamiento quirúrgico.

5. Evaluación del paciente sintomático

Pacientes con estenosis mitral moderada o severa sintomáticos (Clase funcional II de la NHYA) son candidatos para VPB si la morfología valvular lo permite. Pacientes con síntomas en reposo (clase funcional III o IV de la NYHA) y evidencia de severa EM deben ir a VPB o a tratamiento quirúrgico.

Pacientes cuyos síntomas no concuerdan con la severidad de los datos ecocardiográficos deben evaluarse con ecocardiografía de estrés con ejercicio o dobutamina. Por ejemplo, pacientes que demuestran con el ejercicio una elevación significativa de la presión arterial pulmonar (PSP > 60 mmHg), del gradiente medio transmitral (> 15 mmHg) o de la presión de cuña capilar pulmonar (≥ 25 mmHg), presentan EM severa y deben ser considerados para VPB o tratamiento quirúrgico.

El *cateterismo cardíaco* está indicado cuando hay discrepancia entre los datos clínicos y los hallazgos ecocardiográficos y cuando hay sospecha de enfermedad coronaria (por la edad, síntomas o factores de riesgo). Como se anotó anteriormente, la *ecocardiografía de estrés* es de gran utilidad cuando hay discordancia entre los síntomas y los hallazgos del ecocardiograma basal y podría obviar en muchos casos la necesidad de cateterismo.

6. Tratamiento médico

En pacientes *con síntomas durante el ejercicio*, la administración de betabloqueadores o de bloqueadores de los canales del calcio puede ser de utilidad para disminuir la frecuencia cardíaca durante la actividad. El gradiente transvalvular mitral se aumenta notoriamente con el incremento de la frecuencia cardíaca. Dieta hiposódica y restricción de la ingesta de líquidos son de utilidad cuando hay evidencia de congestión pulmonar o edema periférico.

En los pacientes que presentan *fibrilación auricular*, el tratamiento en el episodio agudo consiste en anticoagulación con heparina y control de la respuesta de la frecuencia cardíaca mediante la utilización intravenosa de betabloqueadores, digoxina o bloqueadores de los canales del calcio. Si hay inestablilidad hemodinámica, debe emplearse la cardioversión eléctrica. El paciente con fibrilación auricular de más de 24 horas de duración está en riesgo de embolismo sistémico después de la cardioversión. En estos pacientes está indicada la realización de un ecocardiograma transesofágico previo a la cardioversión, para descartar la presencia de coágulos en la aurícula izquierda (AI). En ausencia de trombos en la AI, la cardioversión es realizada con heparina IV antes, durante y después del procedimiento. Debe continuarse anticoagulación crónica con warfarina.

El riesgo de *embolismo sistémico* en pacientes con EM es tan alto como de un 10% a un 20%. El riesgo de embolismo es mayor en pacientes de edad y en aquellos que presentan FA. Una tercera parte de los eventos embólicos ocurre en el primer mes del inicio de la FA y dos terceras partes en el primer año. En

pacientes que ya presentaron un evento embólico, la tasa de recurrencia es muy alta. La *anticoagulación* en EM está siempre indicada en pacientes con FA paroxística o crónica y en aquellos con episodios embólicos previos.

7. Tratamiento con valvuloplastia percutánea con balón

La valvuloplastia percutánea con balón (VPB) a nivel de la válvula mitral es una técnica cuyos resultados son similares a los obtenidos con la comisurotomía mitral quirúrgica. El área valvular usualmente se duplica y el gradiente transmitral se reduce entre un 50% y un 60%. Se define exitosa cuando el área valvular obtenida es > de 1.5 cm^2 y la presión auricular izquierda disminuye a menos de 18 mmHg. Es una técnica no exenta de complicaciones y requiere un personal adecuadamente entrenado para su realización. Las complicaciones más frecuentes son insuficiencia mitral severa (2%-10%) y un gran defecto del septum interauricular (< 5%). La morfología de la válvula es el factor más importante al determinar el pronóstico. Pacientes con severa calcificación, valvas severamente fibróticas o engrosadas y con fusión subvalvular tienen una mayor incidencia de complicaciones agudas y una mayor tasa de reestenosis en el seguimiento. Este procedimiento está contraindicado en pacientes con insuficiencia mitral severa y en pacientes con coágulos en la AI.

8. Tratamiento quirúrgico

1. Paciente asintomático

El paciente asintomático con estenosis valvular mitral con un área valvular documentada mayor de 1.5 cm^2 y un gradiente medio menor de 5 mmHg, generalmente permanece asintomático durante varios años y su seguimiento clínico y diagnóstico está orientado por el cambio en sus síntomas o en la clase funcional previa. Si la estenosis mitral es más significativa deberá ser considerada la morfología valvular mitral para definir si se requiere de una valvulotomía percutánea con balón, en caso de que la morfología valvular así lo permita (evaluación de todo el aparato mitral mediante el índice de Wilkins). Si la morfología no permite la valvulotomía y el área valvular es < 1.5 cm^2 o el gradiente > 10 mmHg. el paciente es candidato a tratamiento quirúrgico.

Todos los pacientes deberán ser informados que ante cualquier cambio en los síntomas, necesitan ser reevaluados y estudiados, pues una vez se tornan sintomáticos, el enfoque terapéutico deberá cambiar.

2. Paciente sintomático

La evaluación ecocardiográfica de la morfología y estado del aparato valvular mitral (anillo, valvas, cuerdas tendinosas y músculos papilares), permite establecer las bases para elegir entre un procedimiento cerrado como la valvulotomía percutánea o un procedimiento quirúrgico.

La presencia de doble lesión mitral, con insuficiencia al menos moderada, contraindica el procedimiento percutáneo y convierte al paciente en un candidato quirúrgico para reparo o reemplazo valvular mitral.

• Recomendaciones para valvulotomía percutánea con balón:

Pacientes sintomáticos (NYHA II,III ó IV), con estenosis mitral moderada a severa (área < 1.5

cm^2) y morfología valvular favorable, en ausencia de trombos en la aurícula izquierda o de insuficiencia mitral moderada. (I)

Pacientes asintomáticos con estenosis mitral moderada a severa (área < 1.5 cm^2) y morfología valvular favorable, que tengan hipertensión arterial pulmonar > 50 mmHg en reposo o > 60 mmHg durante ejercicio, siempre en ausencia de trombos en la aurícula izquierda o de insuficiencia mitral moderada. (IIa)

Pacientes sintomáticos (NYHA III-IV), con moderada a severa estenosis mitral y morfología valvular favorable, que sean de alto riesgo quirúrgico, siempre en ausencia de trombos en la aurícula izquierda o de insuficiencia mitral moderada. (IIa)

Pacientes sintomáticos (NYHA III-IV), con moderada a severa estenosis mitral y morfología válvular favorable, que tengan una fibrilación atrial de reciente aparición, siempre en ausencia de trombos en la aurícula izquierda o de insuficiencia mitral moderada. (IIb)

• Recomendaciones para reparo / reemplazo válvular mitral:

Pacientes sintomáticos (NYHA III-IV), con estenosis mitral moderada a severa (área < 1.5 cm^2) y morfología favorable para reparo si no se dispone de valvulotomía percutánea. (I)

Reemplazo válvular en pacientes sintomáticos (NYHA III-IV), con estenosis mitral moderada a severa (área < 1.5 cm^2) no candidatos a valvulotomía percutánea o reparo quirúrgico. (I)

Pacientes sintomáticos (NYHA III-IV), con estenosis mitral moderada a severa (área < 1.5 cm^2) y morfología favorable para reparo, en presencia de un trombo en la aurícula izquierda. (I)

Pacientes sintomáticos (NYHA III-IV), con estenosis mitral moderada a severa(área < 1.5 cm^2) y morfología no favorable o válvula calcificada. Se tomará la decisión de reparo/reemplazo durante la cirugía. (I)

Reemplazo valvular en pacientes con estenosis mitral severa (área < 1.0 cm^2) y severa hipertensión pulmonar arterial (60-80 mmHg), en clase I ó II, no considerados para reparo o valvulotomía percutánea. (IIa)

Pacientes asintomáticos en clase funcional I NYHA con estenosis moderada a severa que hayan tenido episodios recurrentes de eventos embólicos a pesar de una adecuada anticoagulación (IIb).

Insuficiencia mitral

1. Etiología

Las principales causas de insuficiencia mitral (IM) son prolapso de la válvula mitral, carditis reumática, enfermedad coronaria, endocarditis infecciosa y colagenosis. La insuficiencia mitral aguda es usualmente secundaria a ruptura de cuerdas tendinosas (por ejemplo, secundario a trauma o a endocarditis) o a ruptura de músculo papilar (por ejemplo, secundario a infarto agudo del miocardio).

2. Evaluación de la severidad

Todo paciente debe ser evaluado inicialmente con una historia y examen físico completos, un ECG, radiografía de tórax y ecocardiograma Doppler color.

El *paciente asintomático* deberá ser seguido con historia, examen físico y ecocardiografía cada 6 a 12 meses para evaluar los síntomas o la transición hacia un estado de disfunción VI

asintomática. *La FE en un paciente con insuficiencia mitral y con función VI normal debe ser usualmente ≥ 60%*. Niveles menores de FE indican deterioro de la función ventricular independiente del estado sintomático y están asociados con menor sobrevida post-operatoria. Los pacientes asintomáticos que demuestren en forma consistente una FE <60%, deberán ser remitidos a tratamiento quirúrgico. *El diámetro de fin de sístole en la insuficiencia mitral con función ventricular normal (FE > 60%) usualmente es < 45 mm*. Un diámetro de fin de sístole preoperatorio < 45 mm asegura usualmente una función VI post-operatoria normal. En pacientes con insuficiencia mitral severa sintomáticos, pero con función VI preservada, la cirugía es la opción terapéutica más apropiada. En resumen, la evidencia de deterioro de la función ventricular, ya sea una FE < 60% o un diámetro de fin de sístole ≥ 45 mm en el seguimiento de pacientes con insuficiencia mitral severa, indican disfunción VI y la necesidad de tratamiento quirúrgico.

3. Indicaciones de cateterismo cardíaco

Es necesario cuando hay discrepancia entre los síntomas y los hallazgos no invasivos. También está indicado cuando hay sospecha de enfermedad coronaria, ya sea por la edad, historia clínica o presencia de factores de riesgo para enfermedad coronaria. También está indicada cuando la insuficiencia mitral es de origen isquémico.

4. Tratamiento médico

En el paciente con *insuficiencia mitral aguda* severa y normotenso, el nitroprusiato de sodio es la droga de elección: aumenta el volumen latido anterógrado, disminuye la presión pulmonar y restaura la competencia de la válvula mitral al disminuir el tamaño del VI. En el paciente hipotenso, el nitroprusiato debe combinarse con un agente inotrópico (por ejemplo, dobutamina). También es de utilidad el balón de contrapulsación intraaórtico, mientras el paciente es llevado a la sala de cirugía para tratamiento definitivo.

En el *paciente asintomático con insuficiencia mitral crónica*, no hay una terapia médica ampliamente aceptada. No hay estudios grandes prospectivos que demuestren que el uso crónico de vasodilatadores sea efectivo en estos pacientes.

Cuando hay *fibrilación auricular* asociada, ésta debe controlarse con digitálicos, beta bloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio y ocasionalmente con amiodarona. Estos pacientes deben ser anticoagulados en forma crónica con warfarina para disminuir el riesgo de fenómenos embólicos.

5. Tratamiento quirúrgico

1. Insuficiencia mitral aguda

En los pacientes con insuficiencia mitral aguda, por lo general no se tolera la sobrecarga hemodinámica a la que es sometida el corazón. El paciente se torna francamente sintomático y en la mayoría de los casos deberá ser llevado a cirugía de reemplazo o reparo valvular de manera urgente.

2. Insuficiencia mitral crónica

En la actualidad es bastante claro que el momento quirúrgico óptimo en pacientes asintomáticos con insuficiencia mitral, está dado

una vez los indicadores ecocardiográficos de disfunción ventricular empiezan a aparecer. Estos incluyen una FE < 60% y un DSFVI > 45 mm. La evolución postquirúrgica de estos pacientes es excelente cuando la cirugía se realiza en el momento apropiado, razón por la cual no se justifica retardar el momento quirúrgico en ningún paciente asintomático que cambie sus parámetros de evaluación ecocardiográfica. El paciente sintomático siempre será quirúrgico, especialmente en el momento actual, en el que la posibilidad de conservación total del aparato valvular mitral anterior y posterior permite intervenir pacientes cada vez más críticos cuyo estado funcional y miocárdico ha sufrido un deterioro importante.

• Recomendaciones de cirugía valvular mitral

Pacientes sintomáticos (NYHA II-III-IV) con función ventricular normal (FE > 60% y diámetro sistólico final del ventrículo izquierdo –DSFVI– < 45 mm). (I)

Paciente sintomático o asintomático con compromiso leve a moderado de la función ventricular izquierda (FE 30-50% y DSFVI< 55 mm). (I)

Paciente asintomático con función ventricular conservada y con fibrilación atrial. (IIa)

Paciente asintomático con función ventricular conservada y con hipertensión arterial pulmonar (> 50 mmHg en reposo y > 60 mmHg con ejercicio). (IIa)

Paciente asintomático en quien se presenten cambios en la evaluación de la función cardíaca, esto es, disminución de la FE por debajo de 60% o DSFVI mayor de 45 mm. (IIa)

Pacientes con severa disfunción ventricular izquierda (FE< 30%), en quienes es altamente probable la preservación de las cuerdas tendinosas. (IIa)

Paciente asintomático con función ventricular conservada, en quien el reparo es altamente predecible. (IIb)

Pacientes con prolapso de la válvula mitral y función ventricular conservada que presentan arritmias ventriculares recurrentes a pesar del tratamiento médico. (IIb)

Lecturas recomendadas

1. *BONOW RO. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1486- 1588.*
2. *OTTO CM. The Practice of Clinical Echocardiography. Philadelphia. W.B. Saunders Company.,1997.*

UTILIZACIÓN DE LA PRUEBA DE ESFUERZO Y LA ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

Dagnovar Aristizábal, MD.

El proceso diagnóstico de la enfermedad coronaria

Cuando se trata de evaluar la presencia de enfermedad arterioesclerótica coronaria, comúnmente denominada *enfermedad coronaria*, la posibilidad de que esta patología esté presente depende en forma consecutiva de: (1) la historia previa de factores (de riesgo) que favorecen su aparición, (2) manifestaciones clínicas y (3) los resultados de algún examen de ayuda diagnóstica. Es la combinación de estos tres elementos la que nos permite acercarnos a tener cierta certeza acerca de si el problema existe o no. Así que en un paciente con sospecha de enfermedad coronaria, se debe obtener buena información de estos tres aspectos.

Luego de obtener información acerca de factores de riesgo (Tabla 1) es de gran importancia analizar el tipo de dolor que sugiere origen coronario. Existen varios procesos torácicos y abdominales que simulan angina (Ver Figura 1). Un buen interrogatorio nos acercará a saber si dentro de las posibles patologías, el síntoma del paciente puede ser una angina de pecho. Un ECG en reposo puede proveernos con información complementaria.

Factores asociados con la presencia de Enfermedad Coronaria en un individuo dado

Tabaquismo
Hipertensión
Hipercolesterolemia y HDLc bajo
Edad (> 40 años)
Hria Fliar de EC temprana (< 55 años)
Sexo (masculino)

Tabla 1.

Con esta información se construye lo que se denomina la *probabilidad de enfermedad coronaria*. Si los resultados de la anamnesis y el examen médico llevan a considerar que existen pocas dudas de que el paciente tenga la enfermedad (probabilidad demasiado alta), usted no utilizaría otro test de diagnóstico; de hecho usted ya hizo el diagnóstico de que *el paciente tiene angina por enfermedad coronaria* y enviará su paciente a realizarse una coronariografía para determinar la localización y severidad de la enfermedad (uno o varios vasos enfermos). Por otro lado, si la conclusión a la que usted llega es que el paciente tiene alguna probabilidad de tener la enfermedad pero existe cierta duda, un examen de diagnóstico lo acercará a aumentar o reducir esa probabilidad según el resultado. Es ahí donde un examen como la prueba de esfuerzo o la ecocardiografía de estrés son de gran ayuda.

Como se puede observar, antes de realizarse un examen diagnóstico para una enfermedad, el individuo llega a él con cierta probabilidad de tener la enfermedad para la cual se va a realizar el examen. Esa probabilidad determina en gran parte la utilidad del resultado. Por ejemplo, usted tiene un hombre de 50 años con varios factores de riesgo de ENFERMEDAD CORONARIA, quien consulta por angina típica. Se sabe que 9 de cada 10 hombres con esas

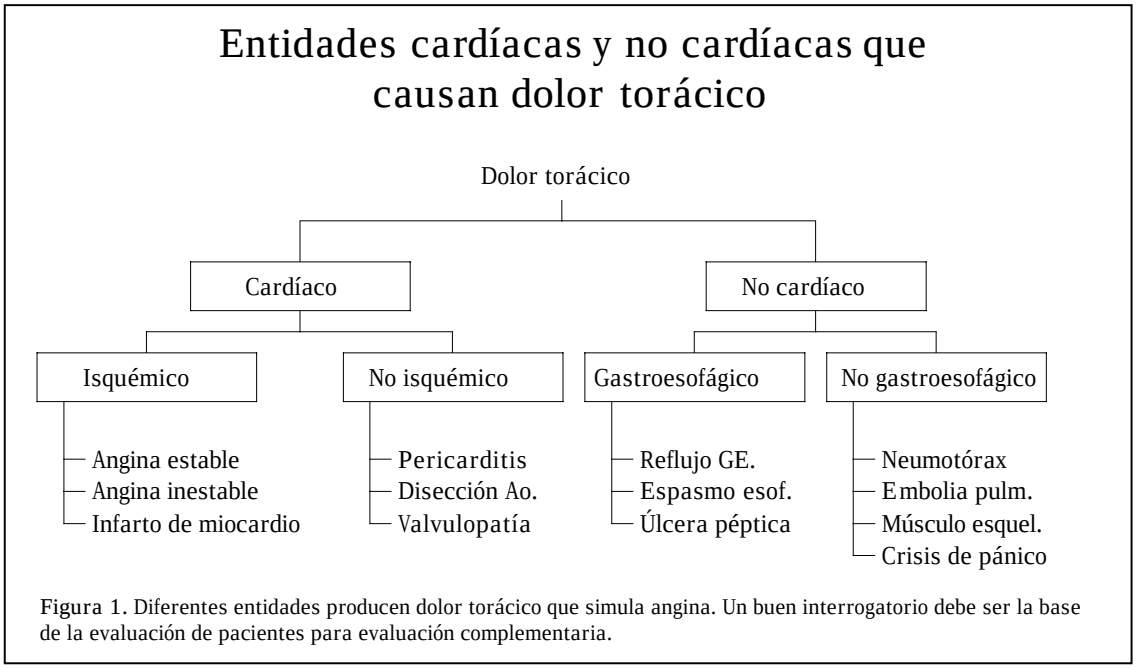


Figura 1. Diferentes entidades producen dolor torácico que simula angina. Un buen interrogatorio debe ser la base de la evaluación de pacientes para evaluación complementaria.

características tienen enfermedad coronaria. Poco cambiaría el plan si se realiza una prueba de esfuerzo. Si se trata de un paciente cuya probabilidad de enfermedad es intermedia, el examen diagnóstico adquiere mucha utilidad. Esta utilidad por supuesto depende de qué tan bueno sea el examen para detectar la enfermedad, o sea de la sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica. A continuación revisaremos estos conceptos en más detalle.

Utilización del análisis Bayesiano en enfermedad coronaria

Para comenzar debemos responder varios conceptos que tienen que ver con los exámenes de diagnóstico que diariamente realizamos en nuestros pacientes. Debemos empezar por saber qué es *sensibilidad, especificidad, valor predictivo y probabilidad de enfermedad previa* a un examen de diagnóstico.

LA SENSIBILIDAD responde a la siguiente pregunta: Si tenemos una población con una enfermedad y le vamos a realizar cierto examen a todos, ¿Qué porcentaje de los pacientes presentará un *resultado anormal* en el estudio?

Sensibilidad es la proporción de pacientes enfermos que presentan resultados anormales con el examen.

LA ESPECIFICIDAD responde a la siguiente pregunta: Si tenemos una población que no tiene cierta enfermedad y también se les va a realizar un examen que se emplea para el diagnóstico de la enfermedad en consideración, ¿Qué porcentaje de esas personas (sanas) pre-

sentará un *resultado normal* con esa prueba?

Especificidad es la probabilidad de que un paciente normal tenga un resultado normal en la prueba.

Cuando a una persona se le realiza un examen de diagnóstico, hay cuatro posibilidades, dependiendo de si el individuo tiene o no la enfermedad para la cual se le está haciendo el examen:

1- Si el individuo tiene la enfermedad el examen puede darle positivo y llamamos a esto un *verdadero positivo*.

2- Si el individuo tiene la enfermedad y el examen le da negativo esto es un *falso negativo*.

3- Si el sujeto no tiene esa enfermedad y le sale el examen positivo es un *falso positivo*.

4- Finalmente, si el individuo que no tiene la enfermedad al hacerle el examen le sale negativo eso es un *verdadero negativo*.

Una prueba es muy específica cuando tiene muy pocos resultados falsamente positivos. La mayoría de personas normales tienen un resultado de la prueba normal. Los resultados anormales (positivos) son falsos positivos.

Cuando se realiza un estudio de diagnóstico a un paciente es muy importante indagar acerca de la sensibilidad y especificidad del método diagnóstico para la enfermedad en consideración. Idealmente debe tener una muy alta sensibilidad, pero también una muy buena especificidad. Si el método diagnóstico tiene una *sensibilidad cercana al 100%*, pero una especificidad muy baja, el resultado es que prácticamente todos los estudios realizados serán positivos para la presencia de enfermedad. Aun las personas que están sanas, podrán tener un resultado anormal. De otro lado, si *el método tiene una especificidad cercana al 100% con muy poca sensibilidad*, casi todos los estudios serán

	ESTUDIO ANORMAL	ESTUDIO NORMAL
Con enfermedad	Verdadero positivo	Falso negativo
Sin enfermedad	Falso positivo	Verdadero negativo

A partir de esta tabla uno puede construir la definición de sensibilidad y especificidad.

$$\text{SENSIBILIDAD} = \frac{VP}{VP + FN} \qquad \text{ESPECIFICIDAD} = \frac{VN}{VN + FP}$$

informados como negativos para la presencia de la enfermedad y pocos pacientes enfermos presentarán un resultado anormal.

Prevalencia de enfermedad coronaria según el tipo de dolor torácico

La prevalencia de enfermedad coronaria en hombres y mujeres de diferentes edades ha sido previamente establecida, aunque estos valores pueden haber cambiado un poco. Uno de los trabajos más importantes en este sentido fue el realizado por Diamond y Forrester a finales de los años 70 cuando determinaron la probabilidad de enfermedad coronaria previa al empleo de los métodos de diagnóstico, de acuerdo con la edad, sexo y tipo de dolor torácico. Para tal fin definieron los distintos tipos de dolor precordial, con tres características: (1) localización retroesternal, (2) desencadenamiento por el esfuerzo y (3) mejoría con el reposo o nitroglicerina en 10 minutos.

Se consideró *angina típica* si los tres componentes estaban presentes. *Angina atípica* si sólo existían dos de los tres y *dolor no anginoso* si no se encontraba ninguno o sólo uno de ellos.

A continuación tenemos un resumen de una de las tablas existentes de probabilidad previa de enfermedad coronaria, según el tipo de dolor y el sexo.

Si se considera positiva una prueba de esfuerzo cuando ocurre una depresión del segmento S-T de 1 milímetro que dure 80 o más milisegundos, la sensibilidad de este hallazgo para enfermedad coronaria es del 70% y la especificidad del 80%.

En un paciente que parece tener enfermedad coronaria y se le hace una prueba de esfuerzo para aclararlo, interesa saber por ejemplo, en presencia de un determinado cambio del segmento S-T durante el examen, ¿cuál es la probabilidad de que el paciente presente coronariopatía? Para responder a esta pregunta es necesario conocer el valor predictivo de la prueba, sea que dé normal o anormal.

$$\text{VALOR PREDICTIVO DE UNA PRUEBA ANORMAL} = \frac{VP}{VP + FP}$$

$$\text{VALOR PREDICTIVO DE UNA PRUEBA NORMAL} = \frac{VN}{VN + FN}$$

El valor predictivo de una prueba anormal se define como la probabilidad de que un paciente

EDAD (AÑOS)	ASINTOMÁTICOS %		ANGINA TÍPICA %		ANGINA ATÍPICA %	
	H	M	H	M	H	M
40	5	1	80	50	30	10
50	8	2	90	80	40	20
60	10	5	95	90	50	35

cuyo examen resulta anormal, esté realmente enfermo.

El valor predictivo de una prueba negativa es la probabilidad de que un paciente que resulta con una prueba normal, esté verdaderamente sano.

Con estos parámetros el médico hace un análisis de la probabilidad de la enfermedad teniendo en cuenta el resultado del examen y obtiene una *probabilidad de la enfermedad posterior a la prueba de esfuerzo,* la cual depende del resultado de la prueba pero también, en forma muy importante, de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada.

También se debe conocer cuál es la probabilidad de enfermedad coronaria según el tipo de dolor torácico o en personas sin dolor torácico. Esto es lo que se conoce como *probabilidad de la enfermedad previa al examen (probabilidad pre-test) (PPreT)*. El resultado de la prueba de esfuerzo cambiará esta probabilidad previa si el resultado sale positivo o negativo. Por lo tanto, tendremos una probabilidad post-test positivo *(PPostTP)* y una probabilidad pos-test negativo *(PPostTN)*.

Para la enfermedad coronaria se presenta así:

Cuadro clínico	PPreTP	PostTPP	PostTN
Angina Típica	90%	98%	75%
Angina Atípica	50%	85%	25%
Asintomático (con FdeR, edad 50)	10%	44%	4%
Asintomático (sin FdeR, edad 30	5%	21%	3%

Estos valores se modifican con la edad y el sexo de las personas estudiadas pero son una buena guía para nuestra discusión en este punto.

De esta tabla extractamos que de las personas que nos consultan por angina típica, el 90% tienen enfermedad coronaria y la prueba de esfuerzo no cambia radicalmente este porcentaje, resulte positiva o negativa. Algo muy diferente ocurre por ejemplo en pacientes con angina atípica que tiene una probabilidad previa al examen del 50% y si presenta cambios anormales del segmento S-T con el ejercicio, la probabilidad de enfermedad coronaria sube al 85%.

Por otro lado observe que el *valor predictivo* de la prueba de esfuerzo positiva (1 mm de descenso del ST) aumenta del 21% cuando hay una prevalencia del 5% de enfermedad coronaria al 85% cuando hay un 50% de prevalencia de la enfermedad (se cuadruplica), es decir, *cuatro veces más individuos con una prueba anormal tendrán enfermedad coronaria cuando la población de pacientes cambia la prevalencia de enfermedad coronaria del 5% al 50%.*

En resumen, la probabilidad de enfermedad coronaria luego de hacer la prueba de esfuerzo se obtiene de acuerdo con:

1. El resultado de la prueba de esfuerzo.
2. Su sensibilidad y especificidad.
3. La probabilidad de enfermedad antes de hacerla.

Un caso clínico

Una mujer hipertensa de 40 años, asintomática, es enviada a un chequeo cardiovascular.

El examen físico es normal y el electrocardiograma muestra trastornos inespecíficos de la repolarización. Durante la prueba de esfuerzo alcanza el tercer nivel del protocolo de Bruce, con más del 90% de su frecuencia cardíaca máxima. Se suspende la prueba por fatiga y cambios del ECG. Durante el ejercicio máximo, se encontró en el electrocardiograma, una depresión horizontal del segmento S-T de 1 mm de V4 a V6, que se corrigió durante la recuperación. La prueba es considerada positiva. ¿Con ese resultado debemos pensar que la paciente tiene enfermedad coronaria y que debe realizársele un cateterismo? Vamos a interpretar este resultado con todos los elementos de que disponemos, para tomar una decisión:

Para analizar bien nuestro caso es necesario hacer lo que se llama una tabla de contingencia o de 2 x 2. Supongamos que tenemos los resultados de pruebas de esfuerzo de 1.000 mujeres de características similares a la que estamos considerando.

Respondamos los tres puntos de que hemos hablado. La prueba es positiva. Su sensibilidad es del 70% y la especificidad del 80%. Por otra parte dijimos que la frecuencia de enfermedad coronaria en una mujer a esta edad es del 1%. Es decir, en 1.000 mujeres tendremos 10 con enfermedad coronaria significativa en el cateterismo y 990 serán normales. Como la sensibilidad de la prueba de esfuerzo es del 70%, a siete de las 10 mujeres con enfermedad coronaria les saldrá positiva la prueba ergométrica (verdaderos positivos); las otras tres tendrán un resultado normal (falso negativo).

Como la especificidad de la prueba es del 80%, 792 mujeres (el 80% de 990 sanas) tendrán una prueba normal (verdadero negativo) y las restantes 198 presentarán un resultado anormal (falso positivo). Construyamos esta tabla para seguir adelante:

Desempeño de la prueba de esfuerzo			
	Anormales	Normales	Totales
Con Coronariopatía	7	3	10
Sin Coronariopatía	198	792	990
Totales	205	795	1000

Tenemos que de un total de 205 pruebas anormales (positivas), sólo 7 serán verdaderos positivos y las restantes 198 serán falsos positivos. Por lo tanto, el valor predictivo de una prueba positiva será 7 dividido por 205, igual a 3.5%. O sea que la paciente que estamos examinando, aunque la prueba de esfuerzo le dé positiva, sólo tiene un 3.5% de probabilidad de tener enfermedad coronaria.

Si la prueba le sale normal, ese resultado será verdadero con una probabilidad de casi el (100% 792/795 = 0.996 o sea 99.6%).

Recuerde que el valor predictivo negativo es igual a los verdaderos negativos (792), dividido por la suma de los verdaderos negativos y los falsos negativos (792 + 3 = 795). Esto quiere decir que con un resultado negativo en la prueba de esfuerzo, esta mujer tiene un probabilidad de tener una enfermedad coronaria prácticamente de cero.

Este ejemplo nos demuestra un punto muy importante. *Cuando analizamos un grupo de población con una probabilidad previa muy baja de tener una enfermedad, el resultado del examen modifica muy poco esta probabilidad. Es decir, la probabilidad pre-test y post-test son similares*.

La ecocardiografía y la prueba de esfuerzo combinadas

La precisión diagnóstica de un test se puede mejorar en la medida que su sensibilidad y especificidad sean mayores. En este sentido, como el desempeño de la PdeE es bueno y debido a la versatilidad del examen, se ha buscado complementar la PdeE con otras técnicas diagnósticas en cardiología para enfermedad coronaria basadas en imágenes (con medicina nuclear cardíaca y con ecocardiografía) con el fin de mejorar la S y E del Dx de enfermedad coronaria.

Hoy en día existen varias tipos de pruebas de estrés, en algunos casos con la utilización de fármacos para estimular el inotropismo y cronotropismo cardíaco, mediante la prueba denominada *ecocardiografía de estrés con dobutamina*.

La Figura 2 ilustra un algoritmo para la

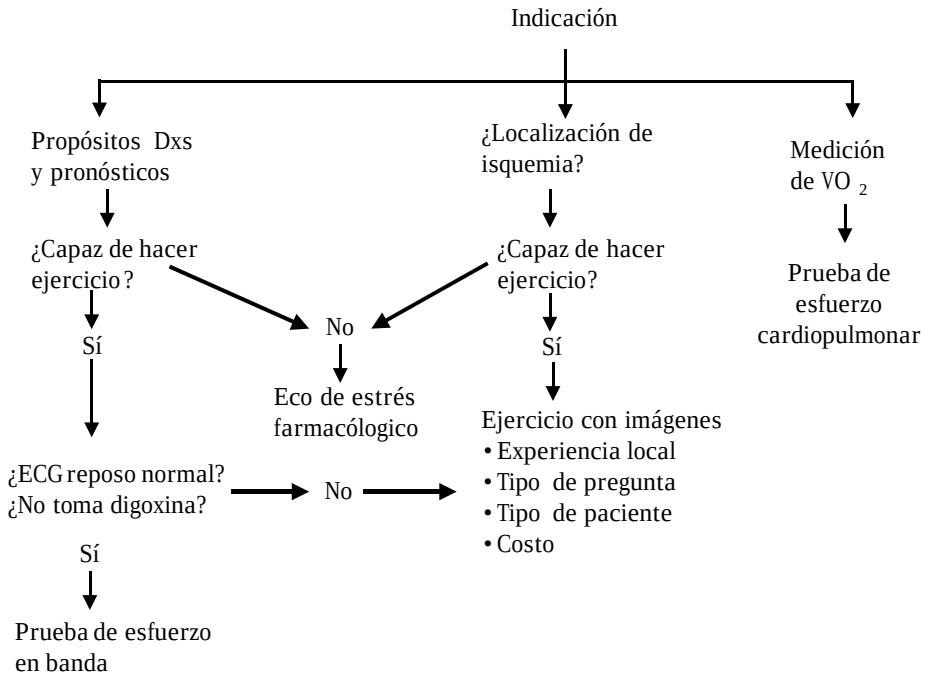


Figura 2. Mientras un individuo esté en capacidad de realizar ejercicio y su ECG en reposo sea normal, la primera prueba de evaluación diagnóstica para enfermedad coronaria es la prueba de esfuerzo en banda. En otros casos, incluyendo cuando el examen se realiza en pacientes con enfermedad coronaria reconocida o es necesario precisar severidad de la isquemia, las técnicas con imágenes son más recomendables. En la realización de la ecocardiografía de estrés, nuestra experiencia muestra un valor predictivo positivo mayor del 95%.

selección de la prueba de estrés más apropiada según la indicación para el examen.

Con este algoritmo se puede observar cómo las indicaciones de las pruebas de estrés en enfermedad coronaria se han expandido. Un resumen de las indicaciones de las diferentes pruebas de estrés se observa en la Tabla 2.

Indicaciones actuales de las pruebas de esfuerzo

- Dx de isquemia miocárdica
- Identificación de EC severa
- Evaluación pronóstica
- Estratificación de riesgo post IM
- Evaluación preoperatoria de cirugía no cardíaca

EC: Enfermedad Coronaria
IM: Infarto de miocardio

Tabla 2.

Ecocardiografía de estrés en el diagnóstico de la isquemia miocárdica

La isquemia miocárdica tiene varias manifestaciones, las cuales van desde los clásicos síntomas de angina o la depresión del segmento ST en el ECG y que ahora además incluyen defectos de perfusión en imágenes de medicina nuclear o ecocardiografía de contraste, anormalidades metabólicas en células miocárdicas y anormalidades en la contractilidad detectadas en ventriculografías o con ecocardiografía.

La ecocardiografía de estrés se basa en el concepto de que la aparición de un deterioro de la contractilidad regional miocárdica inducida por la isquemia es fácilmente detectada con ecocardiografía mediante análisis del movimiento de la pared miocárdica. La comparación de la contractilidad segmentaria de la pared del VI durante o después de una prueba de estrés con el movimiento de la pared en reposo permite identificar las zonas con alteración de la contractilidad provocadas por la isquemia inducida por el ejercicio.

El protocolo para la realización de una ecocardiografía de estrés utiliza la prueba de esfuerzo en banda acompañada de imágenes cardíacas obtenidas mediante la ecocardiografía antes de realizar el ejercicio y al final de éste. Las imágenes son digitalizadas para seleccionar ciclos cardíacos comparables lado a lado en la pantalla y así poder definir la contractilidad del endocardio antes y después del

Irrigación de segmentos miocárdicos evaluados en la ecocardiografía de estrés

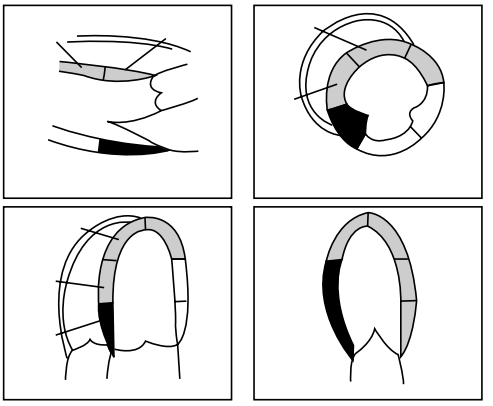


Figura 3. La evaluación del estado de la perfusión miocárdica por las arterias coronarias con eco estrés o dobutamina, se realiza conociendo los territorios que estas arterias irrigan. Con este propósito se divide el ventrículo en 16 segmentos. Los segmentos de color gris los irriga la coronaria descendente anterior; color blanco para la arteria circunfleja y negro para la coronaria derecha. Según la localización de los trastornos de contractilidad se establece a qué territorio coronario corresponde. De esta forma es posible hacer diagnóstico de enfermedad de un solo vaso coronario o compromiso de múltiples vasos.

ejercicio. Cualquier segmento miocárdico que muestre deterioro de la contractilidad inducida por la prueba de esfuerzo, indica la presencia de isquemia. Para determinar la localización y la severidad de la isquemia, el miocardio se divide en 16 segmentos los cuales tienen una irrigación coronaria conocida tal como se observa en la Figura 3.

La Figura 4 muestra el protocolo para la realización de una ecocardiografía de estrés. Cuando un paciente no puede realizar ejercicio, el estrés es inducido farmacológicamente con dobutamina, dipiridamol o adenosina. La dobutamina es el agente farmacológico más comúnmente utilizado y con el cual tenemos más experiencia en la unidad cardiovascular. Finalmente, existen algunos pacientes en quienes no es posible obtener imágenes ecocardiograficas transtorácicas, caso en el cual se realizan imágenes transesofágicas y se efectúa el estrés con dobutamina bajo el protocolo habitual.

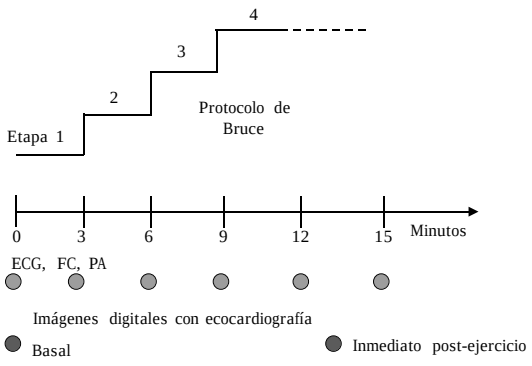


Figura 4. Protocolo para la realización de ecocardiografía de estrés. Luego de realizar un valoración del corazón con énfasis en la contractilidad del ventrículo izquierdo, se obtienen imágenes basales del ventrículo según las cuatro posiciones descritas en la Figura 3. A continuación se realiza el protocolo de ejercicio hasta al menos el 85% de la frecuencia cárdiaca máxima para el paciente. En cada etapa del protocolo de ejercicio se realizan evaluaciones hemodinámicas y electrocardiográficas.
Al terminar el ejercicio el paciente se desplaza rápidamente a la camilla para obtener imágenes cardíacas en los primeros treinta segundos, las cuales se comparan con las obtenidas en reposo. Un defecto de contractilidad inducido por el ejercicio es indicativo de isquemia en el o los segmentos afectados. El defecto observado se correlaciona con el territorio de irrigación de las arterias coronarias.

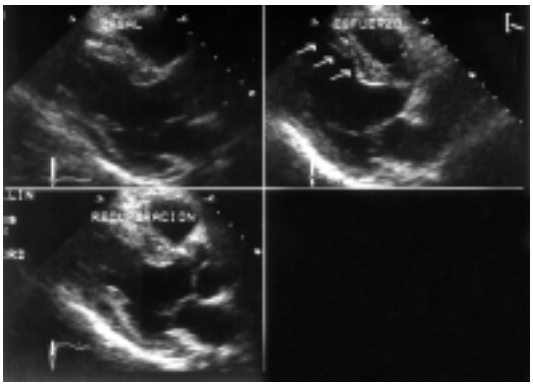


Figura 5. Imágenes obtenidas en un paciente de 43 años quien consultó por dolor precordial atípico. Utilice como referencia las imágenes de la figura 3. Observe cómo el septum (primer cuadro superior) presenta un engrosamiento normal en sístole, lo mismo sucede con la cara anterior (segundo recuadro).
Después del ejercicio se aprecia pérdida total de la contractilidad de los segmentos medio y apical del septum y la cara anterior, lo cual se observa en la imagen señalada por las flechas. Como consecuencia de lo anterior, note el marcado remodelamiento de la cavidad ventricular hacia el ápex del ventrículo. Estos hallazgos indican isquemia severa en el territorio de la descendente anterior, lo cual mostró en la angiografía una lesión suboclusiva en su tercio proximal.

La Figura 5 muestra imágenes de un paciente a quien se le realizó una ecocardiografía de estrés.

La sensibilidad y especificidad de la ecocardiografía de estrés, con los criterios mencionados es comparable a la de las imágenes con medicina nuclear con talio o a las imágenes

tomográficas SPECT con sestamibi. En nuestro servicio la sensibilidad de la ecocardiografía de estrés es del 90% y la especificidad del 85%. La sensibilidad de la prueba es diferente para el diagnóstico de enfermedad de un vaso, dos vasos o enfermedad multivaso.

La ecocardiografía de estrés es hoy en día una técnica muy utilizada para el diagnóstico preciso de la enfermedad coronaria por varias razones entre las cuales están: alta precisión diagnóstica, versatilidad (la ecocardiografía proporciona información complementaria sobre la estructura y función cardíacas), además de un bajo costo si se compara con las técnicas de medicina nuclear.

Las pruebas de estrés en la estratificación de riesgo post infarto de miocardio

La estratificación de riesgo o del pronóstico es una de las actividades centrales en la práctica médica. Como lo mencionan las guías para la realización de pruebas de esfuerzo de la Asociación Americana del Corazón: "...prácticamente toda decisión de manejo en un paciente está guiada por la evaluación del clínico sobre el pronóstico del paciente. Durante el encuentro inicial, el médico recolecta un conjunto de datos generales de la historia, el examen físico y pruebas de laboratorio. Utilizando estos datos, el médico formula un diagnóstico inicial, evaluación de riesgo (consciente o inconscientemente) y de acuerdo con ello selecciona la estrategia de manejo inicial. Esta estrategia puede consistir en evaluación adicional no invasiva, remitir el paciente para cateterismo, o intentar realizar un manejo terapéutico. Los datos adicionales que resultan de alguno de estos pasos subsecuentes de manejo pueden afirmar la evaluación de riesgo inicial, hacerla modificar u ocasionar una reevaluación completa de la evaluación de riesgo".

La prueba de esfuerzo tiene un alto valor predictivo negativo post-infarto, pero su valor predictivo positivo es pobre. La estratificación de riesgo post-infarto ha cambiado porque con el manejo agudo actual del infarto, el pronóstico posterior es generalmente bueno.

Se ha utilizado la ecocardiografía con dobutamina en la fase temprana (primera semana) postIM y los seguimientos indican que su valor predictivo negativo para eventos fuertes (muerte e IM no fatal) es 98% mientras el de la P de E es 95%. Esto indica que después de un infarto la prueba de esfuerzo es una forma costo-efectiva de realizar estratificación de riesgo. Sin embargo, el valor predictivo positivo es mejor para la ecocardiografía con dobutamina. El promedio de eventos es mayor en pacientes con eco dobutamina positivo (riesgo relativo 5.15). Dicho en otras palabras, la eco de estrés con dobutamina identifica todos los pacientes con eventos fuertes, mientras la P de E identifica sólo la mitad.

Una tercera parte de la mortalidad del primer año post-infarto ocurre en las primeras seis semanas. Los factores de los cuales depende esta mortalidad son por un lado, el sexo femenino, edad > = 70 años, presencia de diabetes mellitus; además, la presencia de signos clínicos de falla cardíaca post-infarto (crépitos, Killip III), fibrilación auricular, presión sistólica baja, taquicardia sinusal y presencia de infartos en cara anterior. Entre más variables de estas se encuentren presentes, peor es

el pronóstico temprano, con mortalidades a seis meses de hasta 17%.

Por otro lado, los factores que determinan el pronóstico de cualquier paciente con EC son: (1) la cantidad de miocardio en riesgo, (2) el grado de disfunción ventricular y (3) el potencial arritmogénico del sustrato cardíaco. En la prueba de esfuerzo se pueden valorar estos tres aspectos. La isquemia no sólo se refleja en los cambios del segmento ST sino en la capacidad global de ejercicio y la presencia o ausencia de angina. La función ventricular se refleja en la capacidad de mantener una respuesta apropiada de la presión arterial sistólica y el logro de una carga de trabajo adecuada. La arritmogenicidad es un riesgo si existe arritmia ventricular sostenida espontánea o inducible. A manera de resumen los grados de riesgo se pueden establecer con la prueba de esfuerzo así:

Bajo riesgo
(eventos < 1%/año)
> = 8 METs 3 semanas post-evento cardíaco
No cambios del ST
Sin síntomas

Riesgo intermedio
(eventos > 2% y < 5%/año)
< 8 METs 3 semanas post-evento cardíaco
Angina con ejercicio moderado o intenso
Historia de ICC

Alto riesgo
(eventos > 5%/año)
< = 5 METs 3 semanas post-evento cardíaco
Isquemia inducida con niveles bajos de ejercicio (> =1 mm descenso ST)
Hipotensión inducida por el ejercicio
Persistencia de isquemia después del ejercicio
Arritmia sostenida

Desde el punto de vista global un paciente que ha tenido un IM debe ser estratificado no sólo basado en el resultado de la prueba de esfuerzo sino mediante un conocimiento amplio de su historial coronario, cómo le fue con el IM o angina inestable, etc. Sólo así se puede saber cuál es la función ventricular residual y el miocardio en riesgo. Integrando la información de la P de E al historial de IM, podemos clasificar más globalmente el riesgo así:

Bajo
Sin disfunción ventricular (FE > = 50%).
Sin isquemia en reposo ni inducida por el ejercicio manifestada por angina o cambios del ST.
Sin CVPs en reposo o inducidos por ejercicio.
Infarto no complicado; procedimientos de revascularización sin complicaciones (PTCA, aterectomía, *bypass*).
Capacidad funcional > 6 METs en protocolo por etapas, 3 semanas o más post-evento.

Intermedio
Reducción leve a moderada de la función ventricular (50 < FE > 30).
Capacidad funcional < 5-6 METs en protocolo por etapas, 3 semanas o más post-evento.
Incapacidad para cumplir con la intensidad de ejercicio prescrita.
Isquemia inducida por el ejercicio (1-2 mm descenso ST) o defectos isquémicos reversibles

(ECG, eco estrés o medicina nuclear).

Alto

Reducción severa de la función ventricular (FE < 30%).

Arritmia ventricular compleja en reposo o que aparece o aumenta con el ejercicio.

Reducción de la PAS > 15 mmHg durante el ejercicio o falta de elevación de la PA con el aumento en las cargas de ejercicio.

Sobreviviente de muerte cardíaca súbita.

IM complicado por ICC, *shock* cardiogénico o arritmia Ventricular compleja.

Enfermedad coronaria severa con inducción de isquemia marcada por el ejercicio (> 2 mm descenso ST).

En resumen, la prueba de esfuerzo no sólo es útil para el diagnóstico de enfermedad coronaria; también es de mucho valor después de un infarto para estratificar el nivel de riesgo en compañía de las variables clínicas, sobre todo si se encuentra pobre capacidad de ejercicio (< 6 METs). A partir de ese punto se determina si el riesgo es bajo o alto. Si es *alto* (> 5% por año) hacer prueba Dx de estrés o talio como seguimiento. Si da positiva el riesgo es *muy alto* (> 10%); si es negativa permanece alto entre el 5-10%. El tratamiento se ajustará acorde con el resultado, por ejemplo, más del 10% indica recateterizar y proceder acorde con los hallazgos.

Si el riesgo inicial se juzga *bajo* (< 5%), con el talio o eco estrés vamos a decidir si es positivo en riesgo *intermedio* (2-4%) y si es negativo en *muy bajo* (< 1%)

Lecturas recomendadas

1. *Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines on exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Commmittee on Exercise Testing). J Am Coll Cardiol. 1997; 30: 260-315*
2. *Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable angina pectoris. N Engl J Med 2000; 342: 101-114.*
3. *Oh JK, Seward JB, Tajik J (Eds.). Stress echocardiograph. In The echo manual 2nd. ed Lippincott-Raven. Philadeplhia. 1999; pg 91.*
4. *Greco CA, Salustri A, Seccareccia F, et al. Prognostic value of dobutamine echocardiography early after uncomplicated acute myocardial infarction: a comparison with exercise electrocardiography. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 261-267.*
5. *Panju A, Hemmelgran B, Nishikawa J, et al. A critical appraisal of the cardiovascular history and physical examination. In Evidence Based Cardiology. Yusuf S and others (Ed.). BMJ books. London 1999. Pg 24.*
6. *Kwok JM, Miller TD, Christian TF, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in symtomatic patients with nonspecific ST-T abnormalities on resting ECG. JAMA 1999; 282: 1047-1053.*

CONTROVERSIAS EN CARDIOLOGÍA: MEDICINA NUCLEAR

Juan Luis Londoño, MD.

Las imágenes de cardiología nuclear tienen gran participación en el creciente papel de los métodos de diagnóstico, pronóstico y manejo de pacientes con enfermedad coronaria. Estas técnicas son incuestionablemente útiles en la evaluación de los pacientes en quienes se sospecha enfermedad coronaria, en aquellos que se recuperan de un infarto del miocardio y en la selección de candidatos que se beneficiarán de cirugía o angioplastia. Además son útiles en la identificación del tejido miocárdico en riesgo pero viable, en la estenosis coronaria de vasos no infartados y en la búsqueda de la lesión "culpable" en enfermedad coronaria multivaso.

Técnicas:

A. Angiocardiografía (ventriculografía) radioisotópica

1. Análisis de primer paso

El análisis de primer paso cardíaco se realiza mediante la rápida adquisición de imágenes del pasaje de un bolo de material radioactivo a medida que se desplaza por el sistema venoso hacia la aurícula derecha, ventrículo derecho, arteria pulmonar, pulmones, aurícula izquierda, ventrículo izquierdo y aorta. Determinando el cambio en la cantidad de radioactividad en el tiempo, es posible medir la fracción de eyección en ambos ventrículos, los volúmenes ventriculares y pulmonares; también se puede valorar la motilidad parietal regional. Este tipo de estudio es muy útil cuando se quiere detectar y cuantificar un cortocircuito o medir la función ventricular derecha. El análisis de primer paso se puede realizar a los pacientes tanto en reposo como durante el ejercicio.

2. Ventriculografía radioisotópica en equilibrio (esfuerzo y reposo)

Para este tipo de examen se utiliza Tecnecio 99m (99mTc) Pertecnetato unido a los glóbulos rojos. La adquisición de las imágenes se sincroniza con el complejo QRS y cada ciclo cardíaco se divide en varios sectores, en los cuales se adquieren las imágenes por un período de 2 a 10 minutos. El resultado final provee una imagen compuesta de los ciclos cardíacos durante este tiempo. La ventriculografía radio isotópica permite valorar de manera adecuada la fracción de eyección de ambos ventrículos y permite valorar la motilidad parietal; se puede realizar en reposo o en las diferentes etapas del ejercicio físico o estrés farmacológico.

También se puede utilizar para medir los volúmenes ventriculares, cambios en los volúmenes pulmonares con el estrés y también la fracción de regurgitación valvular. (Figura 1)

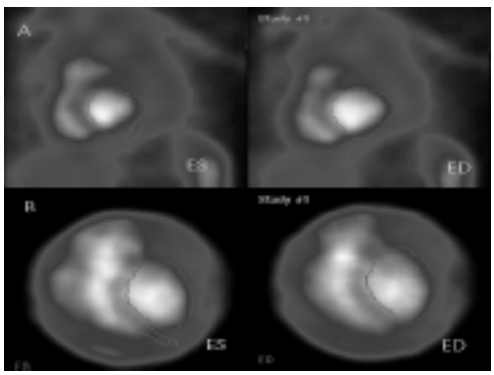


Figura 1. Ventriculografía isotópica en reposo. A: Ventriculografía normal. B: Cardiomiopatía dilatada. ES = Fin de sístole. ED = Fin de diástole.

B. Imágenes de perfusión miocárdica

1. Talio-201

Una característica única de la cardiología nuclear es su capacidad de medir la distribución del flujo regional. El Talio-201 (201Tl) se extrae eficientemente por las células miocárdicas viables y después de ser administrado por vía intravenosa se distribuye proporcionalmente al flujo sanguíneo regional.

Las imágenes obtenidas inmediatamente después de la administración del talio muestran defectos en aquellas zonas en donde el flujo está reducido y en las zonas de miocardio no viable. La redistribución del isótopo ocurre en aquellas zonas isquémicas, reflejándose en una mejoría en las imágenes realizadas a las 3-4 horas, mientras que los territorios no viables no presentan este comportamiento del isótopo, permaneciendo el defecto en forma fija en las imágenes tardías. Otra utilidad de los estudios de perfusión con 201Tl es la de permitir valorar el tejido severamente hipoperfundido pero viable, utilizando para esto la reinyección o la adquisición de imágenes tardías de 24 horas. También permiten valorar el incremento en la actividad pulmonar del 201Tl luego del ejercicio, reflejo del aumento de la presión venosa pulmonar.

Los estudios con 201Tl se pueden realizar en reposo, con ejercicio o con estrés farmacológico. Las imágenes se adquieren inmediatamente después de la administración del isótopo y unas 3-4 horas después.

2. Agentes de perfusión miocárdica marcados con 99mTc

La corta vida media del 99mTc (6 hrs) comparada con la del 201Tl (73 hrs) permite la administración de una dosis mayor del isótopo. Otras características como su mayor energía de emisión de los fotones y la poca radiación dispersa, así como su disponibilidad y menor costo hacen de este isótopo el ideal para su uso en los estudios de perfusión miocárdica.

Los compuestos químicos utilizados hoy en día para su marcación con 99mTc son el MetoxiIsobutil Isonitrilo (MIBI o Cardiolite®), el Tetrofosmin (Myoview®) y el Furifosmin. Ya que estos agentes presentan una mínima redistribución después de la captación miocárdica inicial, la valoración de los defectos inducidos por el estrés físico o farmacológico y de las zonas de defectos fijos de perfusión requiere de la administración adicional del compuesto en reposo.

Para la adquisición de las imágenes se utiliza la técnica llamada SPECT, que por sus siglas en inglés significa Tomografía por Emisión de Fotón Único. Se basa en la adquisición de múltiples imágenes planares en una gamacámara que gira alrededor del tórax del paciente; posteriormente las imágenes son digitalizadas, reconstruidas y reorientadas, para ser presentadas en cortes tanto en el eje corto como en los ejes largo vertical y horizontal. (Figura 2)

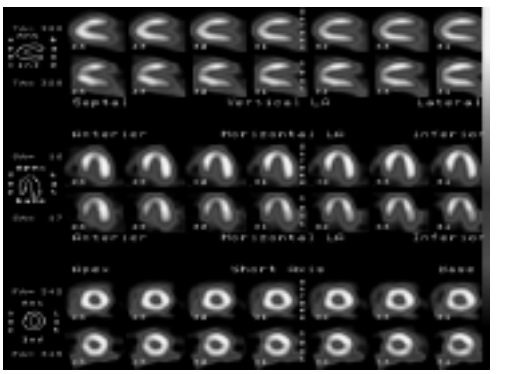


Figura 2. Prueba de estrés con 99mTc-MIBI SPECT. Estudio normal.

Para la valoración simultánea de la perfusión y función miocárdicas, se utiliza la técnica del GATED SPECT realizado mediante la adquisición de imágenes sincronizadas con el electrocardiograma del paciente. Esta técnica permite determinar la función miocárdica en reposo midiendo los cambios sistodiastólicos en el engrosamiento parietal, la fracción de eyección y los volúmenes ventriculares, además de la valoración de la perfusión miocárdica. (Ver Foto 3, pag 277)

C. Imágenes de daño miocárdico:

Otro aspecto único de la cardiología nuclear es la realización de imágenes con agentes que se localizan en la zona de infarto reciente. Estos son el 99mTc-Pirofosfato y los anticuerpos monoclonales antimiosina marcados con 99mTc.

Usos clínicos de las imágenes con radioisótopos en enfermedad coronaria

A. Infarto agudo del miocardio

Las imágenes con radioisótopos se pueden usar para establecer la presencia de infarto del miocardio, para determinar el tiempo del infarto, para identificar la localización y extensión, para establecer las consecuencias funcionales en forma regional o global, documentar la presencia de complicaciones, demostrar el área de miocardio en riesgo y cuantificar el miocardio rescatado luego de terapia trombolítica o angioplastia.

1. Diagnóstico

El uso clínico de imágenes con radioisótopos debe limitarse a aquellas situaciones en donde la tríada de la historia clínica, el electrocardiograma y las enzimas cardíacas no sean concluyentes. El cuadro debe ser mayor de 24 horas y menor de 7 días. El 99mTc-Pirofosfato es el agente de elección, tiene una sensibilidad según las diferentes series de 92% y una especificidad de 89%. El aumento de captación regional de esta sustancia usualmente indica la presencia de infarto del miocardio agudo, aunque se pueden presentar falsos positivos en pacientes con calcificaciones intracardíacas, aneurisma ventricular o infarto previo y si el estudio se realiza en forma temprana (<24 hrs) o en forma tardía (>7 días), se presentarán falsos negativos. (Figura 4)

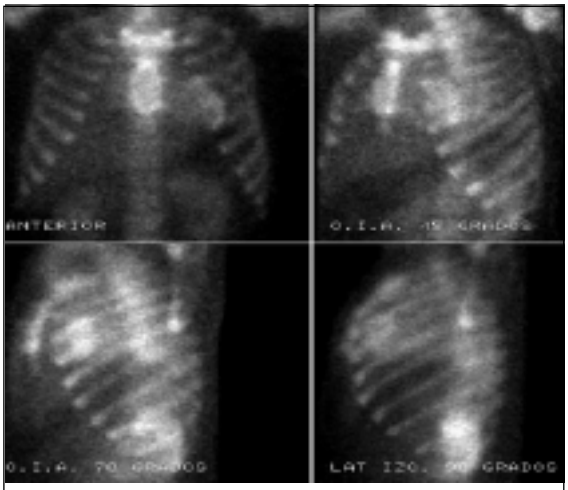


Figura 4. Estudio de daño miocárdico con 99mTc-Pirofosfato. Resultados: Estudio positivo para infarto reciente en la pared anterolateral.

Otros agentes utilizados son los anticuerpos monoclonales antimiosina marcados con 99mTc. (Sensibilidad = 90% y especificidad = 95%).

En infarto del ventrículo derecho, la ventriculo-

grafía isotópica demuestra una disminución en la fracción de eyección y una asinergia regional.

Los estudios de perfusión miocárdica valoran la presencia de defectos de captación, pero no permiten diferenciar entre eventos agudos o infarto previo. (Tabla 1)

2. Severidad del compromiso, valoración del riesgo y pronóstico

En general las técnicas gamagráficas dan información acerca de la función global y regional de ambos ventrículos; del tamaño, localización y extensión de la necrosis; de la presencia y extensión de la necrosis y de las zonas de viabilidad.

Los estudios con 99mTc-MIBI son muy útiles en la medición del miocardio en riesgo en pacientes con infarto del miocardio. La cantidad de miocardio en riesgo es el mayor determinante del tamaño final del infarto; sin embargo, también intervienen la terapia de reperfusión, la reperfusión espontánea y la presencia de colaterales. Idealmente todo paciente debe tener un estudio de perfusión miocárdica con estrés de bajo nivel (o farmacológico) previamente al alta hospitalaria y/o una prueba máxima 6-8 semanas después del alta.

En pacientes con infarto del miocardio y que no han recibido terapia de reperfusión la medición de la fracción de eyección y/o el volumen de fin de sístole con ventriculografía isotópica están altamente relacionados con el pronóstico; la tasa de eventos disminuye en pacientes con fracciones de eyección de 40% o más. En pacientes con terapia de reperfusión estas mediciones luego de que se resuelve el aturdimiento y la hiperkinesia compensatoria también se asocian con el pronóstico del paciente. (Tabla 2)

3. Valoración de la terapia

La verificación de la eficacia de la terapia de reperfusión aguda (trombolisis o angioplastia) tiene un alto valor clínico en los pacientes con infarto agudo. Deben considerarse dos parámetros: La determinación de la reperfusión temprana luego de la terapia aguda y la medición del miocardio recuperado.

Indicación	Técnica
Infarto del ventrículo derecho	Ventriculografía isotópica en reposo 99mTc-Pirofosfato
Infarto no diagnosticado por los métodos convencionales: presentación temprana con reperfusión exitosa	Imágenes de perfusión miocárdica en reposo ^{99}mTc-Pirofosfato
Infarto no diagnosticado por los métodos convencionales: presentación tardía	^{99}mTc-Pirofosfato
Diagnóstico de rutina	Cualquier técnica

Tabla 1. Uso de las pruebas radioisotópicas en el diagnóstico de infarto agudo del miocardio

Indicación	Técnica
Función ventricular en reposo	Ventriculografía isotópica en reposo
Presencia y extensión de la isquemia inducida por el estrés	Imágenes de perfusión miocárdica en estrés Ventriculografía isotópica en estrés
Detección de miocardio viable	Imágenes con ^{201}Tl en reposo/redistribución Imágenes con ^{201}Tl en esfuerzo/redistribución y reinyección Ventriculografía isotópica con dobutamina Ventriculografía posejercicio Ventriculografía posnitroglicerina PET con Flúor-18 Fluorodeoxiglucosa (^{18}FDG)
Detección del tamaño del infarto	Imágenes de perfusión miocárdica en reposo
Medición de urgencia del miocardio en riesgo	Imágenes de perfusión miocárdica en reposo con ^{99}mTc-MIBI
Medición del miocardio recuperado	Imágenes secuenciales en reposo con 99mTc-MIBI

Tabla 2. Uso de las pruebas radioisotópicas en la valoración del riesgo, pronóstico y valoración terapéutica después de infarto agudo del miocardio

Indicaciones de las imágenes de perfusión miocárdica antes de revascularización:

- Valoración de la presencia y extensión de la enfermedad coronaria
- Estratificación del riesgo
- Valoración de isquemia y/o viabilidad después de infarto agudo
- Valoración del significado funcional de una estenosis coronaria en enfermedad multivaso
- Valoración de estenosis coronaria "limítrofe" (40% - 70%)

Indicaciones de las imágenes de perfusión miocárdica después de angioplastia:

- Valoración de la mejoría de perfusión post-angioplastia
- Predicción de reestenosis futuras
- Diagnóstico de reestenosis
- Valoración de la progresión de la enfermedad coronaria

B. Angina inestable

1. Diagnóstico

El uso clínico de las imágenes con radioisótopos en el diagnóstico de angina inestable se restringe a aquellas situaciones en las que el cuadro clínico y el electrocardiograma no permiten hacer el diagnóstico de manera adecuada. Las imágenes con 99mTc-MIBI y SPECT son muy útiles en la detección de anomalías de perfusión en reposo y ya que las imágenes pueden tardarse hasta 6 horas para su adquisición después de la administración del isótopo,

puede estabilizarse el paciente y aun así observar la perfusión del momento de la inyección.

La sensibilidad global del SPECT con 99mTc-MIBI según las diferentes series es de 91% y la especificidad de 90%, con un valor predictivo positivo de 94% y predictivo negativo de 86%; la eficacia diagnóstica es 91%.

2. Severidad del compromiso, valoración del riesgo y pronóstico

Las imágenes de perfusión miocárdica dan una información precisa de la extensión y localización de la disminución del flujo sanguíneo. Son particularmente útiles en la identificación de la lesión angiográfica "culpable". Además son potencialmente útiles en la valoración de la viabilidad miocárdica y en la predicción de eventos cardíacos futuros, en aquellos pacientes que han sido estabilizados exitosamente con la terapia médica. La presencia y extensión de los defectos de perfusión, unida a la asinergia de los segmentos, la captación pulmonar de 201Tl, la dilatación transitoria del ventrículo izquierdo y la presencia de anomalías multivaso, son indicativos de eventos cardíacos futuros y son los mejores predictores de la extensión de la enfermedad coronaria subyacente.

Previamente al alta hospitalaria se recomienda un estudio con dipiridamol-99mTc-MIBI, que permite clasificar a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto, especialmente en aquellos con un riesgo pretest intermedio y clínicamente estables.

En la experiencia reportada en la literatura con los estudios que utilizan 99mTc-MIBI, una prueba normal tiene una tasa anual de eventos menor al 2%, mientras que un estudio anormal en este tipo de pacientes tiene una tasa anual del 27% de muerte o infarto agudo.

3. Valoración de la terapia

La ventriculografía isotópica puede valorar la mejoría en la función ventricular en pacientes revascularizados con evidencia de disfunción entre episodios de angina inestable.

Las imágenes de perfusión miocárdica en reposo pueden documentar la mejoría en la perfusión en reposo en las áreas previamente isquémicas, y las imágenes combinadas en estrés físico o farmacológico y reposo permiten valorar la eficacia de la terapia de reperfusión y determinar el significado funcional de las lesiones que no se revascularizaron (Tabla 3).

C. Enfermedad coronaria crónica

1. Eficacia diagnóstica de las imágenes de perfusión en la enfermedad coronaria crónica

El uso de SPECT con 201Tl ha demostrado en las diferentes series una sensibilidad del 90% y una especificidad de 88% cuando se utiliza en forma combinada con los algoritmos de cuantificación. Cuando se utiliza el 99mTc-MIBI y cuantificación, se obtienen unas cifras similares.

2. Eficacia diagnóstica en la valoración de viabilidad miocárdica en enfermedad coronaria crónica

La detección del miocardio disfuncionante pero reversible es importante pues la función regional y global pueden mejorar después de la revascularización.

Los requerimientos para la viabilidad incluyen una función del sarcolema intacta para mantener los gradientes electroquímicos a tra-

Indicación	Técnica
Identificación de isquemia en la distribución de lesiones "culpables" o lesiones en zonas remotas	Imágenes de perfusión miocárdica en estrés/reposo
Identificación de la severidad/extensión de la enfermedad en pacientes con isquemia en curso	Imágenes de perfusión miocárdica en reposo
Identificación de la severidad/extensión de la enfermedad en pacientes con angina estabilizada con terapia médica	Imágenes de perfusión miocárdica en estrés/reposo
Diagnóstico de isquemia miocárdica en pacientes con historia clínica y ECG no concluyentes	Imágenes de perfusión miocárdica en reposo
Mediciones de la función ventricular basal	Ventriculografía radioisotópica

Tabla 3. Uso de las pruebas radioisotópicas en el diagnóstico, pronóstico y valoración terapéutica en pacientes con angina inestable

vés de la membrana y también incluyen una actividad metabólica preservada para generar fosfatos de alta energía. Estos procesos requieren de un flujo miocárdico adecuado para aportar sustratos y eliminar metabolitos (Tabla 4).

3. Severidad del compromiso, valoración del riesgo y pronóstico:

Las técnicas radioisotópicas se pueden aplicar en la planeación y monitoreo de las terapias médicas o intervencionistas, en el pronóstico y en el nivel de actividad y ocupación de los pacientes con enfermedad coronaria documentada.

Un índice de la severidad de la enfermedad coronaria es la función ventricular izquierda. La fracción de eyección en reposo es uno de los determinantes más importantes del pronóstico a largo plazo en los pacientes con enfermedad coronaria crónica estable y las tasas de mortalidad aumentan a medida que disminuye la fracción de eyección.

También la fracción de eyección durante el ejercicio refleja la severidad de la enfermedad y valora el pronóstico del paciente. En aquellos pacientes con enfermedad coronaria, un descenso en la fracción de eyección con el ejercicio comparado con el valor de reposo es un predictor importante de la severidad y tiene una baja tasa de sobrevida a tres años.

El número, tamaño y localización de los defectos en las imágenes de perfusión reflejan la localización y extensión de las estenosis coronarias significativas.

Una prueba post-estrés con 201Tl normal tiene alto valor predictivo benigno en pacientes con enfermedad coronaria conocida. La baja capacidad de ejercicio y los defectos de perfusión en la gamagrafía son parámetros predictores de muerte o infarto no fatal.

La captación pulmonar del 201Tl en las imágenes post-estrés es un indicador de la disfunción ventricular en la enfermedad multivaso.

Las imágenes con 99mTc-MIBI aportan un valor pronóstico similar a las del 201Tl en

Indicación	Técnica
Diagnóstico de pacientes con isquemia miocárdica sintomáticos y asintomáticos	Perfusión miocárdica en estrés Ventriculografía en esfuerzo
Valoración del desempeño ventricular (reposo o estrés)	Ventriculografía Perfusión miocárdica con GATED SPECT
Detección de miocardio viable	Imágenes con ^{201}Tl en reposo /redistribución Imágenes con ^{201}Tl en esfuerzo /redistribución y reinyección Ventriculografía isotópica con dobutamina Ventriculografía posejercicio Ventriculografía posnitroglicerina PET con ^{18}FDG
Angioplastia electiva: Identificación de lesiones que causan isquemia	Perfusión miocárdica en estrés o reposo Ventriculografía de esfuerzo
Estratificación del riesgo previo a cirugía no cardíaca	Perfusión miocárdica en estrés
Tamizaje de pacientes asintomáticos con baja probabilidad de la enfermedad	Todas las pruebas

Tabla 4. Uso de las pruebas radioisotópicas en el diagnóstico de enfermedad isquémica crónica

pacientes con enfermedad coronaria crónica. En pacientes con un estudio con 99mTc-MIBI normal, la tasa anual de incidencia de infarto no fatal o muerte súbita es menor del 2%, mientras que en los pacientes con una prueba anormal, especialmente aquella con defectos reversibles, es del 15% para infarto y 17% para muerte súbita. La extensión y la severidad de los defectos y la presencia de dilatación ventricular izquierda proveen información pronóstica adicional (Figura 1).

D. Viabilidad miocárdica

En pacientes con enfermedad coronaria crónica y disfunción del ventrículo izquierdo, la detección de la viabilidad miocárdica es esencial para determinar quiénes se beneficiarán de la revascularización. La expresión "miocardio viable" se refiere a la detección de las regiones asinérgicas que contienen una canti-

Indicación	Técnica
Valoración de la funcionalidad del ventrículo izquierdo	Ventriculografía en reposo o estrés Perfusión miocárdica con GATED SPECT
Identificación de la extensión y severidad de la isquemia Localización de la isquemia	Perfusión miocárdica en estrés Perfusión miocárdica en estrés

Tabla 5. Uso de las pruebas radioisotópicas en la valoración de la severidad, pronóstico y estratificación del riesgo en enfermedad isquémica crónica

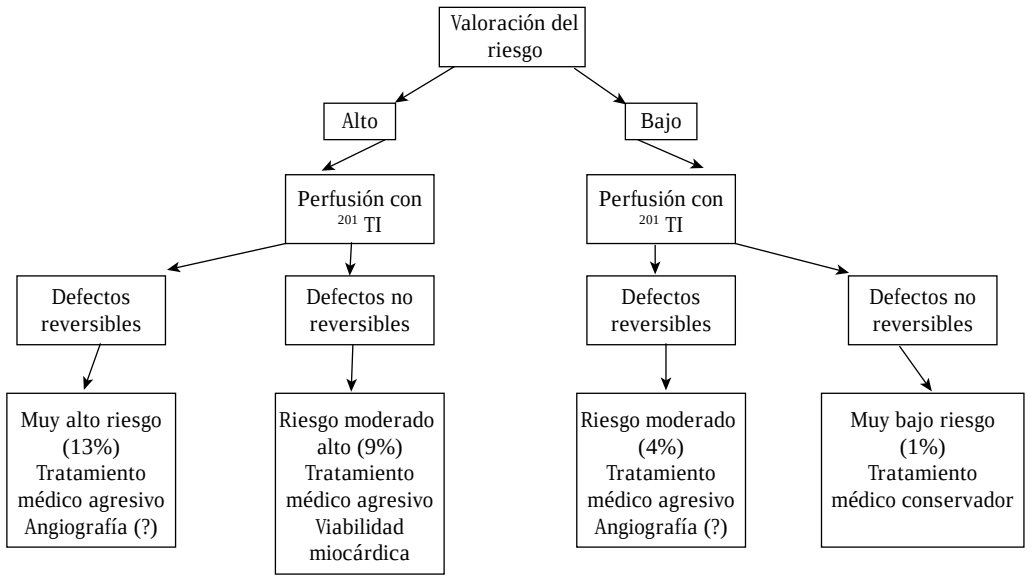


Figura 1. Algoritmo para el manejo de pacientes asintomáticos después de cirugía. Modificado de Michael S. Lauer, Cleveland Clinic Foundation

dad suficiente de células viables que permiten una recuperación funcional detectable después de la revascularización.

Actualmente existen varias técnicas para la valoración de la viabilidad miocárdica. Las imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) de flujo usando Nitrógeno-13 (13NH3) y del metabolismo de la glucosa con Flúor-18 (18FDG) tienen un alto valor predictivo positivo y negativo en la recuperación funcional regional y global del ventrículo izquierdo después de la revascularización coronaria. Estas imágenes también permiten la identificación de pacientes con miocardio hibernante que

se beneficiarán de revascularización.

Las imágenes con SPECT utilizando 201Tl son más económicas cuando se comparan con las del PET y además están disponibles en la mayoría de los laboratorios de medicina nuclear. El valor de las imágenes con 99mTc-MIBI en la valoración de viabilidad miocárdica es controversial; sin embargo, su uso conjuntamente con análisis cuantitativo, imágenes tardías y GATED-SPECT aumentan la probabilidad de la detección de miocardio hibernante.

Las imágenes con PET del metabolismo oxidativo con Carbono-11 (11C) acetato o con SPET y ácidos grasos libres son métodos prometedores para la detección de viabilidad miocárdica.

1. Imágenes de perfusión miocárdica con 201Tl en estrés-redistribución

Este tipo de estudio es ampliamente utilizado para la detección de enfermedad coronaria y valoración de viabilidad miocárdica, ya que la captación del 201Tl por el miocito es un proceso activo que requiere integridad celular. El 201Tl es un análogo del potasio, también con distribución intracelular.

La distribución inicial del talio se relaciona con el flujo sanguíneo miocárdico regional. Luego de la captación inicial, la concentración del 201Tl en el miocardio varía con el tiempo, fenómeno llamado ''redistribución'', causado por el continuo intercambio del trazador entre el ''pool'' sanguíneo y los diferentes órganos. Durante la redistribución, el talio se acumula en los tejidos previamente no perfundidos pero viables, mientras que se elimina del miocardio normal. Por lo tanto, los estudios clásicos con el 201Tl involucran la adquisición de imágenes en dos tiempos: las imágenes iniciales, adquiridas inmediatamente después del estrés y que reflejan el flujo miocárdico y las imágenes de redistribución, tomadas 2,5 a 5 horas después. Para valorar la presencia de viabilidad miocárdica en aquellas zonas severamente hipoperfundidas, se utiliza la reinyección del 201Tl, con la adquisición de imágenes.

La administración de nitratos inmediatamente antes de la reinyección mejora la detección de viabilidad miocárdica, así como la administración de ribosa inmediatamente después del estrés mejora la detección de isquemia y/o necrosis, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 92% y una eficacia diagnóstica del 84,4%. El valor predictivo positivo de esta prueba es 88% y el predictivo negativo es 40%. Se utiliza nitroglicerina a una dosis de 0,5 mcgr/kg/h, aumentando 0,5 mcgr/kg/h cada 2 a 5 min. o hasta que la presión arterial media baje 15 mmHg o la sistólica esté por debajo de 90 mmHg.

2. Imágenes de perfusión miocárdica con 201Tl en reposo-redistribución

Las imágenes de perfusión miocárdica con 201Tl utilizando el protocolo reposo-redistribución detectan adecuadamente la viabilidad miocárdica y ayudan a predecir la mejoría después de la revascularización en pacientes con severo compromiso de la función del ventrículo izquierdo.

La distribución inicial del 201Tl es un reflejo del flujo miocárdico en reposo, mientras que las imágenes de redistribución son un

reflejo de la viabilidad.

3. Imágenes de perfusión miocárdica con 99mTc-MIBI

La captación del MIBI en el miocito depende del gradiente electroquímico de la membrana mitocondrial, mecanismo que depende de la integridad celular y tal como el 201Tl, la captación es proporcional al flujo sanguíneo miocárdico. La captación del MIBI no se afecta en el miocardio aturdido. Como este agente no presenta el fenómeno de redistribución, requiere de una segunda administración en reposo. La alta tasa de flujo fotónico permite un alto conteo en la gamacámara, permitiendo combinar los estudios con la adquisición de imágenes del primer pasaje o sincronizadas con el electrocardiograma del paciente (GATED-SPECT), lo cual permite la valoración simultánea de la función y la perfusión y la identificación de zonas viables, que se verán hipoperfundidas pero con motilidad normal.

El uso de 99mTc-MIBI con análisis cuantitativo, imágenes con GATED-SPECT y la administración de nitratos en el momento de la inyección en reposo mejoran la detección de viabilidad.

4. Ventriculografía radioisotópica

La viabilidad en los segmentos asinérgicos inicialmente se detectó mediante la valoración de la motilidad parietal en reposo y post-nitroglicerina o después de estrés físico.

Tal como en la ecocardiografía, la dobutamina puede usarse en los estudios radioisotópicos, con una infusión menor o igual a 10 mcgr/kg/min para valorar la reserva inotrópica en pacientes con enfermedad coronaria.

Escogencia de la prueba ideal

A. Comparación de las técnicas no invasivas

1. Imágenes con resonancia magnética

Las aplicaciones cardíacas de la resonancia magnética han mejorado con las nuevas técnicas como la adquisición de imágenes sincronizadas con el electrocardiograma (GATED) e imágenes eco-planares, que permiten la adquisición de los datos en milisegundos. La espectroscopia con resonancia magnética permite medir los fosfatos de alta energía, el fósforo inorgánico y otros compuestos; también es posible la medición de viabilidad con técnicas de resonancia.

Las pruebas realizadas con esta técnica son: Valoración de la función ventricular, hipertrofia del ventrículo izquierdo, enfermedades del pericardio, valoración de trombos y masas intracardíacas, detección de regurgitación valvular, evaluación de enfermedades cardíacas congénitas, detección de disección aórtica, visualización de la anatomía coronaria y medición del flujo coronario.

2. Tomografía computada ultrarrápida

Permite la detección de calcificaciones coronarias, valoración de la función ventricular izquierda y derecha, enfermedades del pericardio, medición de la masa y volumen del ventrículo izquierdo, detección de aneurismas aórticos, detección de cardiopatías congénitas y medición del flujo coronario.

3. Ecocardiografía bidimensional

Permite la valoración de la función ventricular izquierda y derecha, enfermedades del pericardio, valoración de patología valvular, detec-

	CATETERISMO	PET	RMN	TAC	ECO	SPECT	ERGOMETRÍA
Costo	++++	+ + + +	+++	+++	+	++	+
Riesgo	++	+	+	+	+	+	+
Disponibilidad	+++	+	++	++	++	++	++++
Uso pronóstico	++++	?	?	?	++	++++	++
Uso en viabilidad	++	+ + + +	?	?	++	++++	+

Tabla 6. Comparación de las técnicas para imágenes en enfermedad coronaria. Modificado de Iskandrian, Ami S y Verani, Mario S. Nuclear Cardiac Imaging: Principles and applications

ción de masas y trombos intra cardíacos, detección de ''shunts'' intra cardíacos, disección aórtica, cardiopatías congénitas, detección de enfermedad coronaria y valoración de la viabilidad miocárdica.

4. Tomografía por emisión de positrones (PET):

Su uso permite la cuantificación no invasiva de procesos regionales funcionales como el flujo miocárdico, utilización de glucosa, metabolismo oxidativo y metabolismo de ácidos grasos; caracteriza la hipoxia tisular y los receptores colinérgicos. El uso de anticuerpos monoclonales marcados o ligandos de receptores permiten la evaluación de trombosis coronaria microvascular, agregación plaquetaria, rechazo de trasplante cardíaco, miocarditis o enfermedades autoinmunes.

Se pueden valorar la perfusión miocárdica con Rubidio-82 (82Rb) y amoníaco con Nitrógeno-13 (13N); estudio del metabolismo miocárdico con Fluorodeoxiglucosa (18FDG), palmitato con Carbono-11 (11C), Citrato-11C, Glutamato-13N; Medición del flujo regional con amoníaco-13N y agua con Oxígeno-15 (15O); medición del consumo miocárdico de oxígeno con acetato-11C y el estudio de la inervación simpática, con 18F-fluorodopamina y 11C-carboxiefedrina.

La sensibilidad global según las diferentes series para la detección de enfermedad coronaria con PET es del 94% y la especificidad del 92%.

El PET es un método atractivo para el diagnóstico de la enfermedad coronaria; su alta resolución y su habilidad para corregir la atenuación mejoran la especificidad, pero el costo de la tecnología necesaria no justifica su uso rutinario, ya que el aumento en la eficacia diagnóstica comparado con el SPECT es poco. También debe tenerse en cuenta que los nuevos agentes imagenológicos y las nuevas generaciones de gamacámaras, los nuevos vasodilatadores y los métodos para la corrección por atenuación han disminuido la diferencia entre el PET y el SPECT en términos de utilidad diagnóstica.

Bibliografía

1. *Verani, Mario S. Adenosine Thallium-201 Myocardial Perfusion Scintigraphy. American Heart Journal, 1991, vol. 122 nº 1, part 1. pag. 268*
2. *J. Candell Riera y D. Ortega Alcalde. Cardiología Nuclear. Ed. Doyma, Barcelona, 1992, 369 p.*
3. *Zaret, Barry L y Frans J. Wackers. Nuclear Cardiology (part I). The New England Journal of Medicine, 1993, vol. 329, nº 11. pag. 775*
4. *Zaret, Barry L y Frans J. Wackers. Nuclear Cardiology (part II). The New England Journal of Medicine, 1993, vol. 329, nº 12. pag. 855*
5. *Prigent, Florence M. Radionuclide assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Heart Failure, 1995, pag 110*
6. *Cheitlin, Melvin D. et al. ACC/AHA TASK FORCE REPORT. Guidelines for clinical use of cardiac Radionuclide imaging. Journal of American College of Cardiology, 1995, vol. 25 nº 2, pag 521*
7. *Stratman, Henry G et al. Prognostic value of predischarge dipyridamole technetium 99m-sestamibi myocardial tomography in medically treated patients with unstable angina. American Heart Journal, 1995, vol. 130, nº 4. pag. 734*
8. *Iskandrian, Ami S y Mario S. Verani. Nuclear Cardiac Imaging: Principles and applications. F.A. Davis Company, Philadelphia, 1996, 451 p.*
9. *Petretta, Mario et al. Incremental Prognostic Value of Thallium Reinjection after Stress-Redistribution Imaging in Patients with Previous Myocardial Infarction and Left Ventricular Dysfunction. The Journal of Nuclear Medicine, 1997, vol. 38 nº 2. pag. 195*
10. *Marcassa, Claudio et al. Rest-Redistribution Thallium-201 and Rest Technetium-99m-Sestamibi SPECT in Patients with Stale Coronary Artery Disease and Ventricular Dysfunction. The Journal of Nuclear Medicine, 1997, vol. 38 nº 3. pag. 419*
11. *Caner, Biray et al. Dobutamine Thallium-201 Myocardial SPECT in Patients with Left Bundle Branch Block and Normal Coronary Arteries. The Journal of Nuclear Medicine, 1997, vol. 38 nº 3. pag. 424*
12. *André Constantinesco, Luc Mertz y Bernard Brunot. Myocardial Perfusion and Function Imaging at Rest with Simultaneous Thallium-201 and Technetium-99m Blood-Pool Dual-Isotope Gated SPECT. The Journal of Nuclear Medicine, 1997, vol. 38 nº 3. pag.432*
13. *Matsunari, Ichiro et al. Significance of Late Redistribution Thalliun-201 Imaging after Rest Injection for Detection of Viable Myocardium. The Journal of Nuclear Medicine, 1997, vol. 38 nº 7. pag. 1073*
14. *He, Zuo-Xiang et al. Assesing Coronary Artery Disease with Dipyridamole Technetium-99m-Tetrofosmin SPECT: A Multicenter Trial. The Journal of Nuclear Medicine, 1997, vol. 38 nº 1. pag.44*
15. *Münch, Götz et al. Myocardial Technetium-99m-Tetrofosmin and Technetium-99m-Sestamibi Kinetics in Normal Subjects and Patients with Coronary Artery Disease. The Journal of Nuclear Medicine, 1997, vol. 38 nº 3. pag.428*
16. *Stratmann, Henry G. et al. Risk Stratification with Pre-hospital Discharge exercise Technetium-99m Sestamibi Myocardial Tomography in Men after Acute Myocardial Infarction. American Heart Journal, 1998, vol. 136 nº 1. pag.*
17. *Cigarra, Roberto et al. Rest-Redistribution Thallium-201 SPECT to Detect Myocardial Viability. The Journal of Nuclear Medicine, 1998, vol. 39 nº 3. pag. 384*
18. *Takeishi, Yasuchita et al. Myocardial Tomography with Technetium-99m-Tetrofosmin During Intravenous Infusion of Adenosine Triphosphat. The Journal of Nuclear Medicine, 1998, vol. 39 nº 4. pag. 582*
19. *Santana-Boado, César et al. Diagnostic Accuracy of Technetium-99m-MIBI Myocardial SPECT in Woman and Men. The Journal of Nuclear Medicine, 1998, vol. 39 nº 5. pag.751*

20. *Lauer, Michael S et al. Prediction of death and myocardial infarction by screening with exercise-thallium testing after coronary-artery-bypass grafting. The Lancet, 1998, vol. 351 nº 5. pag.615*
21. *Shaw, Leslee J. et al. Prognosis by Measurements of Left Ventricular Function During Exercise. The Journal of Nuclear Medicine, 1998, vol. 39 nº 1. pag. 140*
22. *Mandalapu, Bhuvana P, Maryellen Amato y Henry G. Stratmann. Technetium Tc-99m Sestamibi Myocardial Perfusion Imaging. Current Role for Evaluation of Prognosis. Chest, 1999, vol. 115, nº 6. pag. 1684*
23. *Mannting, Finn, Yanina V. Zabrodina y Chandra Dass. Significance of increased Right Ventricular Uptake on (99mTc)-Sestamibi SPECT in Patients with Coronary Artery Disease. The Journal of Nuclear Medicine, 1999, vol. 40 nº 6. pag. 889*
24. *Sciagrà, Roberto et al. Detecting Myocardial Salvage after Primary PTCA: Early Myocardial Contrast Echocardiography versus Delayed Sestamibi Perfusion Imaging. The Journal of Nuclear Medicine, 1999, vol. 40 nº 3. pag. 363*
25. *Oudiz, Ronald J. et al. Nitrate Enhanced Thallium 201 Single Photon Emission Computed Tomography Imaging in Hibernating Myocardium. American Heart Journal, 1999, vol. 138 pag. 379*
26. *Nakamura, Mashio et al. Feasibility of Simultaneous Stress 99mTc-Sestamibi/Rest 201Tl Dual-Isotope Myocardial Perfusion SPECT in the Detection of Coronary Artery Disease. The Journal of Nuclear Medicine, 1999, vol. 40 nº 6. pag. 895*

CORONARIOGRAFÍA

Juan Andrés Delgado, MD.

Introducción

La angiografía coronaria (AC) se define como la visualización radiográfica de los vasos coronarios luego de la inyección de medio de contraste radio opaco.[1] Es uno de los métodos diagnósticos que se utilizan para evaluar la circulación coronaria de manera invasiva. Desde su aparición a finales de los 50's, la coronariografía se ha utilizado como método de referencia para el diagnóstico de la enfermedad coronaria (EC).[2, 3] Hasta el presente, el diagnóstico definitivo de la EC no puede realizarse sin la confirmación angiográfica puesto que no existe otro examen disponible que permita evaluar la extensión del compromiso intraluminal de la vasculatura coronaria.[1, 3] Sumado a los datos de presión del ventrículo izquierdo y a la angiografía ventricular, la arteriografía coronaria selectiva provee una información muy valiosa y es fundamental para tomar decisiones terapéuticas en los pacientes que consultan por dolor precordial.[4]

Objetivo

Aunque el propósito original de la AC estaba limitado a establecer la presencia o ausencia de estenosis significativas en las arterias coronarias epicárdicas, las nuevas estrategias terapéuticas cardiovasculares han aumentado la importancia de una evaluación morfológica precisa para caracterizar las lesiones antes y después del procedimiento, lo cual ha favorecido el desarrollo tecnológico y la aparición de metodos complementarios como la angiografía coronaria cuantitativa.[4, 5]

Los objetivos básicos que se buscan con la AC son:[1, 6]

1. Examinar el árbol coronario completo (tanto los vasos nativos como los puentes quirúrgicamente realizados).
2. Registrar detalles de la anatomía coronaria incluyendo patrones individuales de distribución arterial, localización, longitud, diámetro y contorno de las arterias.
3. Definir el grado de estenosis luminal (se considera significativo cuando es mayor del 70%).
4. Caracterizar la naturaleza de la obstrucción (ateroma, trombo, disección, espasmo o puente intramiocárdico).
5. Obtener una apreciación de la velocidad del flujo coronario.
6. Determinar la presencia y extensión de vasos colaterales.

Indicaciones

La AC se utiliza en tres condiciones clínicas principales:[5]

1. Para determinar la presencia y extensión de la EC obstructiva cuando el diagnóstico no está claro y la EC no puede ser razonablemente descartada mediante un test no invasivo.
2. Para evaluar la viabilidad y utilidad de varias formas de tratamiento como la revascularización quirúrgica (puentes coronarios) o percutánea (ACTP).
3. Como herramienta de investigación para la evaluación de los resultados terapéuticos y la progresión o regresión de la ateroesclerosis coronaria.

De acuerdo con las guías de la ACC/AHA[1] para la realización de coronariografía, las siguientes son las indicaciones más importantes, clasificadas según los parámetros de medicina basada en la evidencia:

Situación clínica	Clase	Nivel de evidencia
EC conocida o sospecha:	I	A
Angina inestable alto riesgo	I	B
Angina inestable refractaria a TTO	I	B
Angina estable clase III-IV con TTO	I	B
Muerte súbita o TVMS o TVPNS	I	B
Dolor precordial con TNI + de alto riesgo	I	B
Isquemia post-revascularización	I	B
En IAM (ST elevado o BRIHH nuevo):		
Cuando se intentará ACTP 1ª en < 12 hs	I	A
IAM<36hs en <75años y *shock* cardiogénico	I	B
Contraindicación de trombolisis	II	C
Post-IAM:		
Isquemia espontánea o con mínimos esfuerzos	I	C
Pre-qx de complicaciones mecánicas	I	C
Inestabilidad hemodinámica persistente	I	B
Evaluación Pre-qx:		
EC establecida o sospecha y TNI +	I	C
Angina inestable	I	C
Múltiples factores de riesgo	II	B
Enfermedad valvular:		
Antes de Qx valvular o VPM, adulto con TNI + o isquemia, dolor precordial o FR.	I	B
Endocarditis bacteriana y embolización	I	C
Enfermedades congénitas:		
Sospecha de malformación que comprometa las coronarias o Pre-qx de adulto con TNI + y/o FR	I	C
ICC:		
Angina y alteraciones movilidad segmentaria	I	B
Antes de trasplante cardíaco	I	C
Secundaria a IAM y complicación mecánica	I	C

Abreviaturas: EC = Enf. Coronaria; TVMS = Taquicardia Ventricular Monomórfica Sostenida; TVPNS = Taq. Ventricular Polimórfica No Sostenida; TNI + = Test No Invasivo Positivo; BRIHH = Bloqueo de Rama Izquierda del Haz de His; ACTP 1ª = Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea Primaria; IAM = Infarto Agudo del Miocardio. VPM: Valvuloplastia percutánea mitral.

Tabla 1. Indicaciones para coronariografia según ACC/AHA.

Contraindicaciones

No existen contraindicaciones absolutas. Las siguientes son las más frecuentes de las contraindicaciones relativas:

Falla renal aguda.

Falla renal crónica secundaria a Diabetes Mellitus.

Anemia severa (Hb < 8 gm/dl).

Sangrado activo severo.

Alergias o reacciones anafilácticas al medio de contraste.

ICC descompensada o edema pulmonar agudo.

Sepsis no controlada y/ o coagulopatía severa

Enfermedad concomitante severa que acorte la expectativa de vida o aumente los riesgos de una intervención terapéutica.

Falta de aceptación de los procedimientos terapéuticos que se deriven (ACTP, cirugía de revascularización o cambio valvular).

ECV en evolución.

Aspectos técnicos

I. Acceso vascular:

1. Arteria Femoral: Es el más utilizado actualmente. Generalmente se hace punción directa de la arteria femoral común (usualmente localizada 2-3 cm. debajo del ligamento inguinal). Es una vía de acceso confiable, que permite la utilización de catéteres diagnósticos y terapéuticos con un margen amplio de disponibilidad. Requiere la colaboración del paciente puesto que se necesita un período significativo de reposo en posición decúbito dorsal después del procedimiento (6-8 horas).

2. Arteria Braquial: Fue el acceso inicialmente descrito por Sones. Puede realizarse por punción directa (técnica de Seldinger) o mediante disección arterial. Es el sitio de acceso indicado cuando se sospecha disección aórtica y cuando existe enfermedad vascular periférica que dificulta el avance de los catéteres a través de la vía femoral. Permite mayor movilidad del paciente luego del procedimiento, pero por otra parte, la disponibilidad de los dispositivos tanto diagnósticos como terapéuticos es más limitada por esta vía.

3. Arteria Radial: Es una vía de acceso que actualmente se está popularizando, con el fin de permitir mayor comodidad al paciente, puesto que se tienen menos restricciones para la movilización posterior. Por el menor calibre de la arteria el material utilizado debe tener menor diámetro (5-6 french), motivo por el cual los dispositivos terapéuticos son más restringidos.

II. Anatomía radiológica coronaria:

Una vez logrado el acceso vascular arterial se avanzan los catéteres preformados de manera retrógrada hacia la aorta, se canalizan selectivamente los orígenes de las arterias coronarias izquierda y derecha, y se hacen inyecciones con medios de contraste yodados.

La AC permite visualizar sólo una pequeña porción de la circulación coronaria: las ramas epicárdicas mayores y sus ramas secundarias, terciarias y quizás hasta su cuarta división. Las ramas más pequeñas (llamadas vasos de "resistencia") son importantes para la regulación del flujo coronario, pero su papel en la EC humana no es muy importante.[5]

Debido a que el corazón en la cavidad torácica se encuentra orientado en posición oblicua y

a que cada arteria coronaria se distribuye a lo largo de un territorio específico, la visualización angiográfica de las arterias coronarias debe realizarse utilizando diferentes proyecciones radiológicas.

A continuación describiremos las arterias coronarias mayores, su trayecto normal y las proyecciones angiográficas más usadas para su evaluación. Ver Figura 1.

1. Coronaria Izquierda (CI).

1.1 Tronco Principal (TPCI): Sale de la porción superior del seno aórtico izquierdo. Su diámetro oscila entre 3-6 mm. Pasa detrás del tracto de salida del ventrículo derecho y su longitud está entre 0 a 10 mm. Normalmente se bifurca para originar las arterias Circunfleja (CX) y Descendente Anterior (DA). Se visualiza mejor en las proyecciones Oblicua Anterior Izquierda (OAI) caudal y en Oblicua Anterior Derecha (OAD) 10 grados.

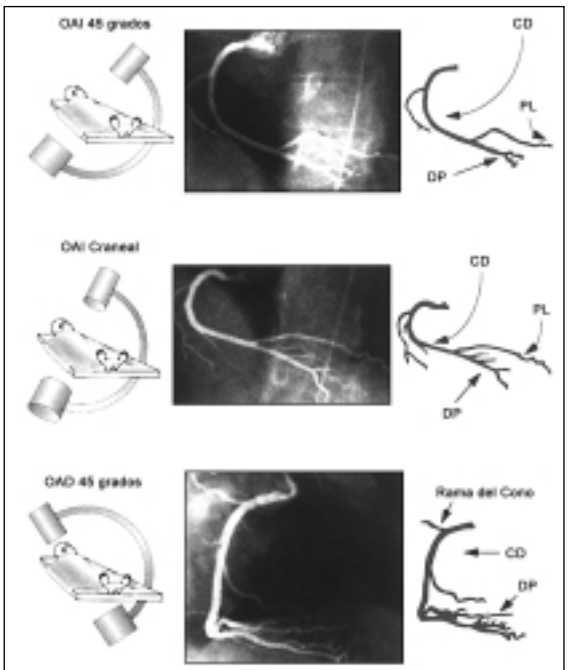


Figura 1 Proyecciones angiográficas más frecuentemente utilizadas para la visualización de la coronaria Derecha

1.2 Descendente Anterior (DA): Se dirige desde la porción distal del TP hacia el ápex, bordeando el surco interventricular anterior. Origina en su trayecto las arterias Diagonales y algunas ramas Septales. Para su estudio se deben realizar varias proyecciones, entre las cuales las más importantes son OAI craneal, OAD craneal, Antero-posterior (AP) craneal y Lateral (OAI 90 grados).

1.3 Circunfleja (CX): Sale del TP y se dirige hacia el surco aurículoventricular. En el 85% de los casos es un vaso "no dominante". En su recorrido, generalmente origina una a 3 ramas Obtusas Marginales (OM) que irrigan la pared libre del ventrículo izquierdo en su porción lateral. Se visualiza mejor en las proyecciones OAI caudal, OAD caudal y AP caudal.

2. Coronaria Derecha (CD): Se origina en el seno aórtico derecho, algo más inferior que el ostium de la CI. Atraviesa el surco aurículoventricular derecho y se dirige hacia la "cruz" del corazón. Origina en su trayecto las ramas: Arteria del Cono, Arteria del Nodo Sino-atrial y Ramas Marginales Agudas. Finaliza con la Arteria Descendente Posterior (DP) en el 85% de los pacientes (lo cual determina la "Dominancia") y con la Arteria Posterolateral (PL). Se visualiza mejor en las proyecciones OAI 45 grados, OAI craneal y OAD 30 grados.

El cateterismo de los puentes coronarios se realiza más o menos con las mismas características técnicas que con las arterias corona-

rias nativas, aunque en algunas circunstancias se requieren catéteres prediseñados que facilitan la canalización selectiva de los puentes venosos (usualmente de Vena Safena) o arteriales (generalmente de Arteria Mamaria Interna o Radiales).

Complicaciones

La AC es un método seguro. Los datos obtenidos según el informe del CASS en 7.553 procedimientos consecutivos se observan en la Tabla 2.[7]

Según otros datos del mayor registro estadístico realizado por la Sociedad de Angiografía e Intervencionismo en Cardiología, la mortalidad global asociada a la AC es de 0,10%; IAM en el 0,06%; ECV en 0,07%; complicaciones vasculares en 0,46% y reacciones al contraste en 0,23%.8

Sin embargo, existen algunos factores que predisponen a una mayor morbi-mortalidad posterior al cateterismo:

– Mayores de 70 años.
– Enfermedades congénitas complejas.
– Obesidad mórbida.

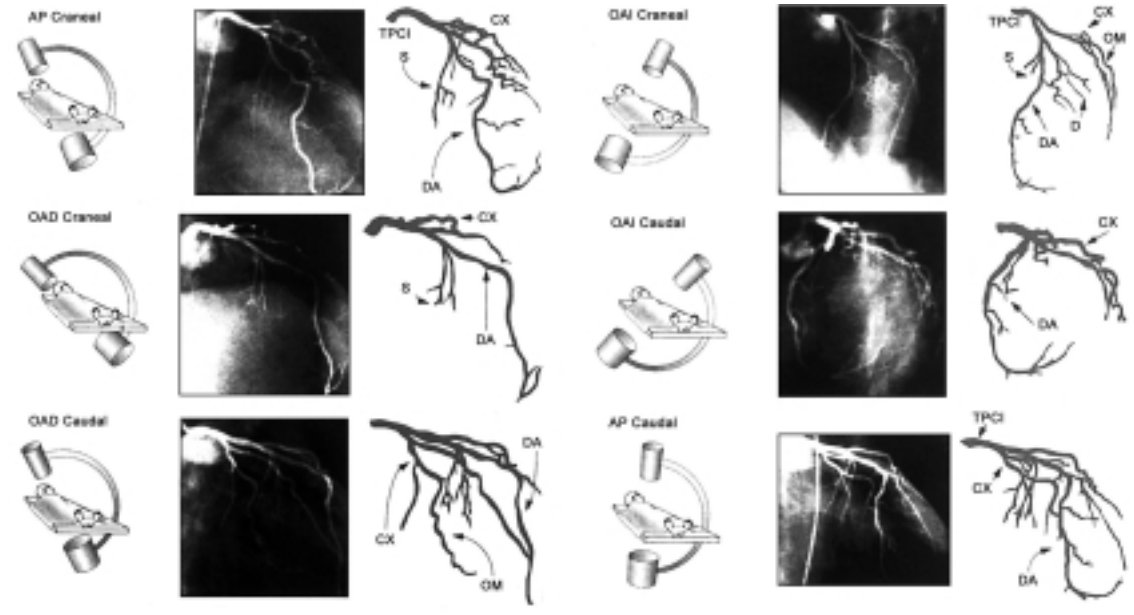


Figura 2: Proyecciones angiográficas más frecuentemente utilizadas para la visualización de la coronaria Izquierda

Parámetro	Acceso Braquial	Acceso Femoral
Mortalidad	0,51%	0,14%
ECV	0,17%	0,08%
Problemas vasculares	1,85%	0,24%

Tabla 2. Complicaciones de la coronariografía en el CASS.

– Caquexia.
– DM no controlada.
– EPOC severa, descompensada.
– IRC con creatinina mayor de 1,5 mg/dl.
– EC de 3 vasos o EC con compromiso de TCI.
– EAP o clase funcional IV.
– Fracción de expulsión (FE) menor de 35%.
– Hipertensión pulmonar.

Limitaciones de la AC

Aunque la AC es un procedimiento muy confiable, existen algunas circunstancias inherentes al método que ocasionalmente dificultan la interpretación de los hallazgos, puesto que la coronariografía lo que permite básicamente es la visualización de la luz arterial. Es decir, estrictamente hablando la AC es una "luminografía" y, por lo tanto, la información que nos brinda es principalmente anatómica, con limitada correlación funcional.

Se han informado discrepancias entre el grado angiográfico de la estenosis y los hallazgos post-mortem.[9, 10] La AC tiende a infraestimar las estenosis leves y a sobreestimar las estenosis más severas. Se han reportado grandes variaciones ínter e intraobservador, especialmente luego de una intervención terapéutica.[11]

Para superar estos problemas, se han desarrollado programas de angiografía digital cuantitativa con los cuales se hacen las mediciones más objetivas. Sin embargo, la gran variabilidad de la correlación entre el grado de estenosis y el significado clínico de ésta, hacen necesaria la utilización de otros métodos diagnósticos que permitan evaluar el impacto funcional de las obstrucciones con el fin de tomar una decisión de manejo.[4]

Otras dificultades de la AC son las que se presentan por fallas en los detalles técnicos en la realización de los estudios, por ej.: Visualización inadecuada del TPCI, mala opacificación de las coronarias, inadecuada evaluación de las estenosis excéntricas, sobreimposición de las ramas, infravaloración de puentes intramiocárdicos, etc.

Otros métodos invasivos para la evaluación de la EC

Con el fin de corregir las limitaciones de la AC, se han venido desarrollado alternativas diagnósticas que buscan complementar la información que se obtiene con la angiografía. Entre otras, mencionamos las siguientes:

I. Métodos para la evaluación estructural:

1. Ultrasonografía Intracoronaria (USIC): Requiere la cateterización selectiva de las coronarias. El catéter con el transductor en la parte distal se avanza a través de una guía intracoronaria. La característica fundamental es su capacidad para estudiar la pared vascular bajo la superficie endotelial. Se pueden observar las tres capas de la pared (íntima, media y adventicia, ver Figura 3), así como el contenido intraluminal (trombos, disecciones intimales).

Ventajas con respecto a la AC:

1. Mayor sensibilidad en la detección de EC.

2. Mejor estudio de la composición de la placa: Permite distinguir lesiones altamente ecogénicas ("placa dura") de las lesiones

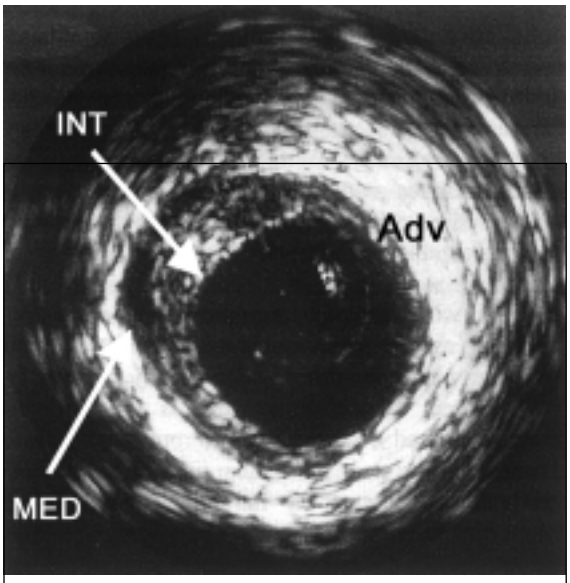


Figura 3: Imagen en 3 capas, característica de la pared arterial vista con ultrasonografía intracoronaria (INT=íntima; MED= Media: Adv= Adventicia).

menos ecogénicas y con mayor tendencia a la ulceración ("placa blanda"), lo cual posibilitaría establecer un patrón pronóstico de la EC.

3. Descripción de nuevos aspectos en los mecanismos de intervencionismo coronario: Mediante el USIC se logran definir con certeza los criterios de implantación de stents, resultados de ACTP y aterectomías, etc.

4. Definición de nuevos aspectos en mecanismos de reestenosis. A partir de los estudios con USIC se logró determinar que la reestenosis post-ACTP y post-*stent* tiene un comportamiento diferente.

2. Angioscopia coronaria: También requiere cateterización selectiva, y el angioscopio se avanza a través de una guía intracoronaria. Permite la visualización directa de la luz coronaria y de la superficie interna de la pared arterial. Se logra caracterizar muy bien la composición del trombo (rico en plaquetas o rico en fibrina). Actualmente está recomendado por la ACC/AHA como dispositivo para propósitos de investigación.

II. Métodos para la evaluación funcional.[1, 4]

1. Doppler intracoronario: Se obtiene mediante una guía intracoronaria que lleva un transductor en la parte distal. Permite la determinación de la Reserva de la Velocidad del Flujo Coronario (RVFC), la cual es una calificación del significado funcional de las estenosis. Puede ser útil en la evaluación de las estenosis de severidad intermedia (30-70%). La adquisición de los datos es un tanto compleja y dispendiosa debido a las características del dispositivo. Actualmente se realizan diferentes protocolos de investigación para validar su verdadera utilidad en la aplicación clínica diaria.

2. Medidas del gradiente de presión intracoronario: También se logran mediante la utilización de una delgada guía de alambre intracoronaria. Se evalúa el gradiente de presión intracoronario en los sitios de estenosis, en condiciones basales y luego de la administración de un vasodilatador intracoronario (Ver Figura 4). El procedimiento en sí es sencillo y no requiere de mucho tiempo. Permite la determinación de la Reserva Fraccional de Flujo miocárdico (RFFmio), la cual parece ser una medida más independiente del significado funcional de la estenosis. Un valor de RFFmio ≤ 0,75 predice que la estenosis es funcionalmente significativa. Su ventaja con respecto a la guía Doppler

es que los dispositivos para la realización del estudio son más fáciles de manejar y la adquisición de los datos es más sencilla. Aún se encuentra en fase de convalidación.

Conclusiones

La AC es un método diagnóstico efectivo, reproducible y con alto grado de precisión para el diagnóstico de la EC. Aunque se considera como un método "invasivo", sus bajos índices de complicaciones lo convierten en un método de gran seguridad y confiabilidad. A pesar de los avances en cuanto a la realización de otras pruebas diagnósticas tanto no invasivas como invasivas para la detección de la EC, la Angiografía Coronaria sigue siendo el método considerado como el "estándar de oro" para definir el sitio y la severidad de las estenosis coronarias.[12]

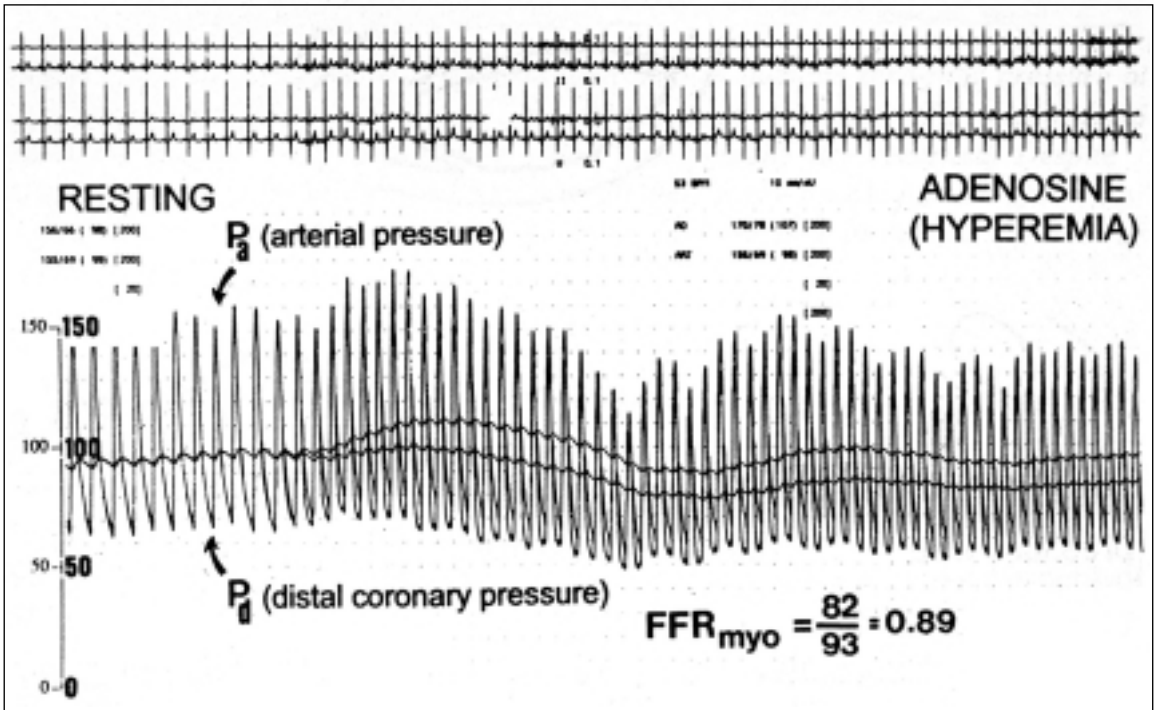


Figura 4: Registro gráfico de las curvas de presión intracoronaria, en condiciones basales de reposo y luego de la administración de un vasodilatador (adenosina).

Bibliografía

1. *Scanlon P J., Faxxon DP. ACC/AHA Coronary Angiography Guidelines. JACC. Vol. 33, No 6: 1756–824. May 1999*
2. *Sones FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. Med Concepts Cardiovasc Dis; 31: 735-738. 1962*
3. *Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral approach; Radiology 89: 815-824. 1967.*
4. *Pijls NHJ, De Bruyne B. Introduction to invasive assessment of coronary circulation in "Coronary Pressure". Kluwer Academic Publishers, 1997.*
5. *Bittl JA, Levin DC. Coronary arteriography in "Braunwald Heart Disease", 5th Edition. W.B Saunders, 1997.*
6. *Baim D, Grossman W, Coronary Angiography in "Cardiac catheterization, Angiography and Intervention". 5th Edition. Williams and Wilkins, 1996.*
7. *Davis K, Kennedy J, Kemp H, et al. Complications of coronary arteriography. Circulation 59: 1105, 1979.*
8. *Johnson, L, Lozner E, Johnson S et al. Coronary arteriography 1984-1987: A report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions: I. Results and complications. Cathet. Cardiovasc. Diagn. 17: 5, 1989.*
9. *Zir L, Miller S, Dinsmore R et al. Interobserver variability in coronary angiography. Circulation 53: 627-632, 1976.*
10. *Beauman G, Vogel R. Accuracy of individual and panel visual interpretations of coronary arteriograms: implications for clinical decisions. J Am Coll Cardiol 16: 108-113, 1990.*
11. *Meier B, Gruentzig A, et al. Assessment of stenoses in coronary angioplasty: inter and intra observer variability. Int J Cardiol 3: 159-169, 1983.*
12. *Duerinckx A, Coronary MR Angiography. Radiology Clinics of North America. Volume 37. Number 2. March 1999.*

TRATAMIENTO MÉDICO vs RADIOFRECUENCIA EN EL MANEJO DE LAS ARRITMIAS CARDÍACAS: *MANEJO MÉDICO ACTUAL*

Eduardo Medina, MD.

Introducción

Si usted toma un libro de texto de hace 30 años, la alternativa para el 100% de las taquiarritmias era manejo farmacológico. En 1969 se introdujo la cirugía[1] como una alternativa terapéutica para las arritmias. Desde 1991, cuando se realizó la primera ablación con Radiofrecuencia(RF)[2] de vías accesorias, se abrió una nueva terapia y la opción de curar a los pacientes : "En cardiología, nuestra habilidad para curar es rara. Cuando se diagnostica una enfermedad cardíaca, la mayoría de nuestros tratamientos son paliativos": Dr. Hein JJ Wellens.[12] La ablación con RF relegó la cirugía prácticamente a la historia y para algunos casos es considerada como primera línea de terapia, incluso sobre las drogas. En circunstancias como taquicardias atriales (TA), fibrilación auricular (FA) y taquicardia ventricular (TV) de origen isquémico, la ablación con RF tiene limitaciones importantes por el bajo éxito y la alta recurrencia. En las dos primeras la RF puede ser paliativa haciendo ablación del His e implante de marcapasos, lo que ha demostrado mejoría en la calidad de vida.[26] En los pacientes con TV isquémica que van a ser llevados a cirugía de revascularización coronaria, puede hacerse en el mismo acto quirúrgico el mapeo y la resección del area endocárdica responsable de la TV con buen éxito. En las TV o FV que comprometen la vida del paciente por presentarse con síncope, compromiso hemodinámico o muerte súbita, el Cardiodesfibrilador Automático Implantable (CAI) ha probado disminuir la muerte súbita.

En todas las taquicardias la farmacoterapia tiene aún un lugar inportante, principalmente en nuestro medio donde las limitaciones económicas hacen que el acceso de muchos pacientes a la terapia óptima sea imposible.

Este capítulo tiene por objeto permitirle tomar una decisión racional sobre el antiarrítmico a utilizar, hasta donde sea posible basado en evidencia clínica experimental.

Taquiarritmias supraventriculares

Las Taquiarritmias Supraventriculares (TS) afectan a más de dos millones de norteamericanos.[2] Las pruebas clínicas de eficacia antiarrítmica en pacientes con TS son numerosas pero de baja calidad[13] y difíciles de comparar a causa de los pocos pacientes, la variabilidad en los criterios de inclusión, las dosis usadas y en el punto final. Además la mayoría no se realizaron a largo plazo. En muchos estudios la completa suspensión de la arritmia supraventricular no fue el punto final,[13] pero se consideraba exitosa si disminuía marcadamente el número de eventos, si la arritmia era mejor tolerada o si las maniobras vagales la detenían, lo que no ocurría en ausencia de la medicación.

El efecto de la droga es también dependiente del cumplimiento del paciente y de los efectos secundarios de la terapia a largo plazo, lo que es particularmente cierto con la amiodarona.

Clásicamente se piensa que las Taquiarritmias Supraventriculares son benignas, pero este no es siempre el caso.[3, 10] El 4.5% de

pacientes con Fibrilación Ventricular (FV) pueden tener una TS conduciendo rápido al ventrículo como factor desencadenante, o directamente por el Síndrome de Wolff-Parkinson-White[3] (WPW), que en ocasiones puede ser letal. En pacientes con Taquicardia Paroxística Supraventricular (TPSV)/ Fibrilación Auricular (FA), el riesgo anual de muerte cardíaca es 0.01% a 0.5%.

La introducción de nuevas formas de terapia requiere una mayor precisión en la definición de las taquiarritmias, que incluya su mecanismo,[6] con el fin de definir la mejor terapia. El nombre de supraventriculares no es siempre tan preciso, ya que en las taquicardias por movimiento circular utilizando una vía accesoria, el ventrículo hace parte esencial del circuito. El uso del criterio electrocardiográfico de taquicardias por complejos estrechos (QRS < 120 msgs.), tampoco es totalmente cierto. Existen Taquicardias Ventriculares (TV) por complejos estrechos y Supra-ventriculares por complejos anchos, pero siguen siendo importantes para el enfoque diagnóstico de los pacientes.

Las drogas afectan los mecanismos electrofisiológicos, mientras que la ablación con Radiofrecuencia (RF) altera el substrato anatómico del mecanismo arritmogénico.

¿Qué ofrece la ablación con radiofrecuencia?

Para la mayoría de las TS la ablación con RF ofrece la curación. El éxito depende del tipo y mecanismo de la arritmia y de la experiencia y persistencia del grupo de electrofisiólogos.[2] (nuestra experiencia está publicada en las siguientes referencias: [27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39])

Sin embargo tiene complicaciones, e incluso la muerte puede ocurrir en 2-3/1.000.[6, 11, 12] Las complicaciones no mortales importantes más frecuentes son: el taponamiento cardíaco secundario a ruptura cardíaca, el cual ocurre en 6-7/1.000 pacientes; la enfermedad cerebro vascular 2/1.000; el daño valvular e infarto del miocardio en 1/1.000 y el bloqueo cardíaco en 1%. Las complicaciones también están relacionadas con la experiencia del operador.[6]

El alto porcentaje de éxito de la ablación con RF y su bajo porcentaje de complicaciones ha hecho poco atractivo el estudio de tratamiento farmacológico vs RF, y de hecho tales estudios no existen.[6]

Se han realizado estudios de costo-efectividad de la ablación con RF para el síndrome de WPW comparados con otras terapias que demostraron que la RF era costo-efectiva.[10] Este estudio demostró que la ablacion con RF puede prolongar la supervivencia y disminuir costos.

A continuación se hacen algunas recomendaciones teniendo en cuenta la evidencia clínica.

En pacientes con vías accesorias y arritmias que amenazan la vida o refractarias a tratamiento farmacológico, la ablación con RF es la primera línea de terapia (Recomendación Grado B 6) teniendo en cuenta que en la historia natural del WPW el riesgo de muerte súbita se ha estimado en 0.15%[13] anual y que la mortalidad de la ablación con RF es de 0.2%.[14]

En pacientes con Reentrada Nodal, la ablación con RF debe reservarse para aquellos resistentes a, o que no toleran las drogas (Recomendación

Grado C). Se especifica que fácilmente puede cambiarse a tratamiento con RF.[6]

Taquicardia Atrial: Su porcentaje de éxito es menor que para otras TPSV. En algunos centros muy especializados en el tratamiento de esta arritmia puede ser de 80-90%, pero estos resultados no pueden extrapolarse a nuestro medio. La opción de RF se reserva para aquellos que tienen respuesta ventricular muy alta con riesgo de taquicardiomiopatía (daño cardíaco provocado por la alta frecuencia ventricular), y generalmente se realiza ablación con RF del Haz de His con posterior implante de marcapasos definitivo.[6]

Flutter Atrial: Mejor resultado que las drogas, con éxito a largo plazo entre 67 y 97% (Recomendación Grado C [6]).

Fibrilación Atrial (FA): La ablación con RF de esta arritmia aún está en investigación y perfeccionamiento en pocos centros en el mundo. La ablación con RF del Haz de His (que requiere implantación de marcapasos definitivo) o la modificación del Nodo AV con el objeto de disminuir la frecuencia ventricular y mejorar la calidad de vida del paciente se ha encontrado útil (Recomendación Grado B/C).

¿Qué ofrecen las drogas?

Alterar el proceso electrofisiológico que inicia (extrasístoles, cambios en el tono simpato-vagal) o perpetua las arritmias. Es paliativa. El efecto de la droga es también dependiente del cumplimiento del paciente y de los efectos secundarios de la terapia a largo plazo, lo que es particularmente cierto con la amiodarona.[6]

Drogas para control crónico de las taquiarritmias

Existen pocos estudios randomizados.[5]

Frecuentemente se incluyen en los estudios pacientes con WPW, taquicardias usando vías accesorias ocultas y RNAV.

El verapamilo, la digoxina, el propranolol, el diltiazem y la propafenona han demostrado ser útiles en disminuir significativamente el número y la duración de los eventos .[5]

Normas para el tratamiento crónico de las taquicardias supraventriculares

El tratamiento agudo se discutirá en el capítulo de enfoque del paciente con taquiarritmias en urgencias.

De acuerdo con la evidencia existente y expresada previamente, nuestra política es la siguiente:

Indicación:

Deben recibir tratamiento farmacológico los siguientes pacientes con TS (diferentes a FA):

1. Aquellos que sufren otra patología cardiovascular y que requieran verapamilo, digital o beta-bloqueador para su control (falla cardíaca, hipertensión arterial, cardiomiopatía hipertrófica, etc) y que no tengan alto riesgo de muerte súbita.
2. Aquellos que rechacen la ablación con RF.
3. Niños menores de 3 años (en la literatura hay reportes de niños menores de dos meses y de 1.9 kgs.[15]).

Drogas según la taquicardia

1. Taquicardias que tienen el Nodo AV como parte esencial de circuito: La RNAV y la taqui-

cardia por movimiento circular (TMC). En ellas la parte más vulnerable es el Nodo A-V.

a. El verapamilo: Es de elección en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica o hipertensión arterial, con o sin disfunción diastólica. No es de elección si hay falla cardíaca sistólica o antecedente de IM.

b. La digital es de primera elección si hay falla cardíaca sistólica asociada. Debe evitarse si hay sospecha de vía accesoria que conduzca en forma anterógrada o de falla diastólica.

c. Los beta-bloqueadores: ideales en pacientes con enfermedad coronaria asociada y falla cardíaca, en los que ha demostrado disminución de la mortalidad; también en aquellos con hipertensión arterial.

Evitar estas drogas si hay onda delta o sospecha de vía accesoria conduciendo en forma anterógrada al ventrículo (ver numeral 3). Recordar que la FA es más frecuente en pacientes con vías accesorias y que en ocasiones, luego de detenerse la taquicardia por reentrada, inicia la FA.

2. Arritmias supraventriculares por automaticidad: Como la taquicardia atrial uni o multifocal y taquicardias de la unión. Estas arritmias frecuentemente se encuentran en corazones estructuralmente enfermos o en presencia de trastornos metabólicos. Por lo anterior, el tratamiento tiene tres objetivos:

a. Tratamiento de la enfermedad de base (frecuentemente pulmonar) y corrección metabólica; descartar sobre-estimulación simpática por agonistas beta.

b. Evitar ritmos automáticos con el uso de beta-bloqueadores selectivos (si el paciente hace broncoespasmo usar dosis bajas).

c. Disminuir la frecuencia ventricular aumentando el bloqueo en el NAV con las drogas descritas en el numeral 1.

3. Pacientes con el síndrome de WPW.

La pre-excitación se clasifica como: 1) inaparente, si existe evidencia de pre-excitación en un ECG aislado; 2) intermitente, si en el mismo ECG tiene complejos con onda delta y otros sin ella; 3) manifiesta, si en todos los ECG hay onda delta. En estos pacientes existe el riesgo de que el latido se conduzca de la aurícula al ventrículo por la vía accesoria, produciendo una mayor frecuencia ventricular y un mayor grado de pre-excitación (mayor porcentaje de músculo ventricular activado por la vía anómala), durante el curso de una F.A., lo que implica el riesgo de una FV potencialmente letal. Esta es la razón por la cual las vías accesorias que tienen la propiedad de conducir de la aurícula al ventrículo a altas frecuencias, son marcadores de alto riesgo de muerte súbita. El uso de las drogas enumeradas en el numeral uno, que actúan en el NAV disminuyendo la conducción de los impulsos a través de él, pero no en la vía accesoria, propicia que los impulsos eléctricos generados en la aurícula pasen preferencialmente por la vía accesoria al ventrículo, estimulando más rápido y mayor porcentaje del tejido ventricular, si la taquicardia es antidrómica. Por esta razón deben usarse drogas que actúen sobre la vía accesoria aumentando su período refractario, la mayoría de las cuales también modifican favorablemente el NAV en caso de TMC que utiliza la vía accesoria en forma retrógrada.

a. Propafenona: Tiene buen efecto para evi-

tar la FA, su principal acción en esta arritmia.

También tiene efecto sobre el NAV disminuyendo la conducción a través de él, efecto deseable en caso de TMC usando el NAV en forma anterógrada, que es la más frecuente de las taquicardias en estos pacientes.

b. Sotalol: Tiene efecto igualmente sobre la vía accesoria disminuyendo su conducción y además tiene buen efecto anti fibrilatorio atrial y sobre el NAV. Problema: la proarritmia, que puede evitarse con una adecuada vigilancia del QTc en el ECG.

c. Amiodarona: Es la más potente para disminuir la conducción por la vía accesoria, a pesar de lo cual, en pacientes con vías accesorias de conducción muy rápida al ventrículo el efecto no es suficiente. Adicionalmente tiene buen efecto antifibrilatorio atrial y ventricular. Tiene el problema de la toxicidad.

4 Terapia antiarrítmica para la prevención de paroxismos de fibrilación atrial.

No existen estudios a largo plazo del tratamiento de esta patología, ni los resultados pueden extrapolarse en el tiempo, y la causa subyacente, si la hay, rara vez es estática. La total supresión de la arritmia en el tiempo es poco probable.

a. Digoxina: No fue útil en un estudio doble ciego controlado con placebo.[24]

b. Propafenona: Ha demostrado en pequeños estudios que disminuye el número y duración de los episodios.[5] Efectos secundarios se reportaron en 17/30 pacientes con Propafenona vs. 8/30 en el grupo placebo, a dosis de 300 mgrs. c/12 hs.

c. Propafenona vs Sotalol:[5] La probabilidad de recurrencia a 6 meses fue igual.

d. Propafenona vs. Quinidina: resultados similares.[5]

5 Supresión de fibrilación atrial crónica.

a. Quinidina: Coplen y cols.[22] examinaron 6 pruebas aleatorias controladas de quinidina para mantener ritmo sinusal, en 808 pacientes. La eficacia se midió a los 3, 6 y 9 meses post-cardioversión, con una diferencia absoluta de 24.4% contra el grupo placebo. Este estudio llamó la atención sobre el incremento en la mortalidad en el grupo tratado con quinidina (1.8%) vs. placebo (0.3%).

b. Verapamilo vs. quinidina: Mayor conversión con quinidina pero iguales en el mantenimiento del ritmo sinusal.

c. Disopiramida: En estudios comparados con placebo tiene eficacia similar a la quinidina.[5]

d. Quinidina vs. sotalol: Luego de cardioversión se aleatorizaron a los 6 meses: 52% del grupo sotalol y 48% del grupo quinidina estaban en ritmo sinusal (RS). El porcentaje de recurrencias fue de 34% y 22% para el sotalol y la quinidina respectivamente. Los efectos adversos fueron más frecuentes con la quinidina (50% vs. 28%).

e. Propafenona vs. sotalol: igualmente efectivos en sostener ritmo sinusal hasta los 6 meses de la prueba.

f. Amiodarona: A pesar de haber demostrado mejoramiento en el mantenimiento del ritmo sinusal, no hay pruebas aleatorias contra placebo. Una prueba no aleatoria encontró la posibilidad de permanecer en ritmo sinusal a 3 años, en pacientes que habían fallado con otras terapias, en 53%. Otra prueba estudiando un grupo similar de pacientes (n=100), encontró

un porcentaje actuarial de ritmo sinusal a 3 años del 70%, mucho mayor que el obtenido con terapia convencional. Problema: Efectos secundarios y uso por especialista.[5]

En pacientes con corazón estructuralmente sano y sin trastornos metabólicos, no es necesario iniciar antiarrítmicos crónicamente luego del primer episodio de FA.

6. Control de la respuesta ventricular en fibrilación atrial.

La terapia debe tener acción tanto en reposo como en el ejercicio, y de ser posible, sin afectar este último. La mayoría de los estudios no tienen grupo con placebo y generalmente lo comparan contra digoxina; la mayor parte de los tratamientos utilizados son combinados.

a. Nadolol-digoxina vs. digoxina: La combinación demostró tener menor respuesta ventricular tanto en reposo como en ejercicio y no disminuyó la capacidad de éste.[5]

b. Pindolol-digoxina vs. verapamilo-digoxina vs digoxina: Pindolol-digoxina demostró ser mejor que los otros.[5]

c. Sotalol-digoxina vs. Digoxina: La frecuencia ventricular en reposo disminuyó significativamente con el Sotalol; durante el ejercicio la digoxina no hizo diferencia.[5]

d. Verapamilo: Hay estudios[5] que demuestran disminución de la frecuencia ventricular adicionado a digoxina. Usado solo[23] no demostró ese efecto contra digoxina en reposo, pero sí en ejercicio.

e. Diltiazem-digoxina vs. propranolol (20 mgrs. c/8 hs.)-digoxina: Ambas buenas combinaciones.

f. Diltiazem-digoxina: Aumentó la capacidad de ejercicio, además de su buen efecto sobre la frecuencia ventricular en reposo y ejercicio.

g. Clonidina: Comparado con placebo en 20 pacientes en urgencias. Se usó 0.075 mgrs. dosis y se repitió a las 2 hs. si no había respuesta adecuada (disminución de 20% de frecuencia). El grupo clonidina disminuyó en forma significativa la respuesta ventricular y hubo 6 que revirtieron a sinusal vs. 1 en el grupo placebo.

En general, para evitar aumentos en la frecuencia ventricular durante ejercicio, es mejor la asociación digoxina-betabloqueadores.

7. Terapia anticoagulante y antiplaquetaria en fibrilación atrial.[26]

Está demostrado que la FA es un riesgo para eventos trombo-embólicos, y que este riesgo puede reversarse con anticoagulación a largo plazo. Todos los pacientes con FA asociados a cardiopatía reumática deben anticoagularse, pues se consideran de alto riesgo de embolia.

a. FA no reumática como factor de riesgo para Enfermedad Cerebro Vascular (ECV), Epidemiología:

Está demostrado que la FA no reumática es una causa importante de ECV, aumentando su frecuencia 5 veces; 14% de las ECV en Estados Unidos pueden atribuirse a la FA.[25]

1. Pruebas aleatorias de terapia antitrombótica para prevenir la ECV: 5 pruebas contemporáneas de prevención primaria.

Se usó aspirina en dos y en todas anticoagulación. Todas las pruebas se detuvieron precozmente por la marcada eficacia de la anticoagulación. El resultado total es una eficacia de 69%, que es mayor si se tiene en cuenta que 29% de las ECV en el grupo warfarina ocurrió en pacientes que no venían

tomando la medicación. Disminuye el riesgo absoluto de ECV en 3.1% por año. Se identificaron los siguientes factores de riesgo independientes para ECV: 1) ECV o isquemia cerebral transitoria (ICT) previa: 2.5; 2) Edad: 1.4 por década;

3)Hipertensión: 1.6; 4) Diabetes: 1.7. Los pacientes menores de 65 años sin factores de riesgo y sin tratamiento tienen un riesgo anual de 1% para ECV. En mayores de 65 años y/o con un factor de riesgo sin tratamiento, al año, tienen un riesgo de ECV de 3.5 a 8.5%. Independiente de la categoría, el riesgo anual de ECV se disminuye a 1.5% con anticoagulación. Sólo los <65 años sin factores de riesgo pueden permanecer no tratados, hasta que su riesgo cambie. El SPAF-II encontró mayor riesgo de sangrado cerebral (2% anual), utilizaron un INR de 4.5, vs las 5 primeras pruebas que fue de 0.3% /año. El SPAF-III comparó anticoagulación (INR entre 2 y 3) vs aspirina+coumadin (INR entre 1.2-1.5) y demostró que esta última alternativa no era adecuada.

2. Pruebas de prevención secundaria con anticoagulación en fibrilación atrial.

La prueba de FA Europea (EAFT) demostró que la anticoagulación disminuía el riesgo de ECV en 66%; la aspirina no demostró diferencia estadística vs placebo.

3. Revisión de la eficacia de la aspirina.

La aspirina es más simple para tomar y más segura que los anticoagulantes orales, ¿pero es tan efectiva? La aspirina ha sido probada contra placebo en tres pruebas: AFASAK, SPAF-1 y EAFT; se usó una dosis de 75, 325 y 300 mgrs./día respectivamente. La eficacia fue de 16, 8 y 18% respectivamente, no estadísticamente significativa. Tomadas juntas, posiblemente se encuentra una pequeña eficacia, si acaso.

4. Identificando el rango óptimo de intensidad anticoagulante en FA.

El riesgo de hemorragia mayor aumenta con INR más altos. Para optimizar la terapia, se necesita conocer la menor intensidad de anticoagulación que es aún efectiva para prevenir la ECV en pacientes con FA. Este fue un INR entre 2.0 y 3.0.

Conclusión: En pacientes <65 años sin factores de riesgo y con primer episodio de FA, no anticoagular. En el resto, hacerlo; el rango de anticoagulación debe estar entre 2 y 3 de INR y el TP debe hacerse mensualmente. Aspirina sólo en aquellos con contraindicación absoluta de anticoagulación.

Taquiarritmias ventriculares

Todas estas arritmias deben ser tratadas por especialistas en cardiología.

Algunas de las TV tienen un alto porcentaje de curación mediante la ablación con RF, como las TV idiopáticas del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD), las TV del VI (cara inferior en el tercio medio) y las TV por reentrada en las ramas o interfasciculares.

Existen otras TV que son más difíciles de curar con RF y que además tienen un alto porcentaje de recurrencias, como las de origen isquémico y las idiopáticas, tanto de VD como de VI de otras localizaciones. Igualmente las originadas en ventrículos derechos con Displasia Arritmogénica (DAVD).

Tratamiento farmacológico de las taquiarritmias ventriculares isquémicas

Drogas del grupo I

Cualquiera sea el subgrupo, el CAST[17, 18, 19] (Prueba de supresión de arritmias cardíacas) demostró que la mortalidad se aumentaba. Estas drogas no deben usarse en pacientes post-IM con taquiarritmias ventriculares.

d-Sotalol y dl-Sotalol

El estudio SWORD[20] usó el d-Sotalol en pacientes post IM con disfunción ventricular secundaria (fracción de eyección (FE) <40%). El estudio fue detenido prematuramente por mayor mortalidad en el grupo tratado. La mayor mortalidad fue principalmente en el grupo con FE entre 31-40%. Ni los beta-bloqueadores o tratamiento anti-isquémico con nitratos, revascularización o IM no Q, alteraron este efecto adverso. El mecanismo de la mayor mortalidad en el grupo tratado con d-Sotalol es desconocido; hubo una estrecha vigilancia sobre el QTc y los electrolitos. En pacientes con FE <31% el efecto del d-Sotalol es neutro.

Amiodarona

Es una droga compleja con varios efectos potencialmente benéficos en pacientes con arritmias ventriculares post-IM: efectos antiadrenérgicos, vasodilatadores y anti-isquémicos. En contraparte puede agravar las bradiarritmias, además de la importante toxicidad pulmonar, hepática, tiroidea y neurológica con su uso a largo plazo.

El estudio ATMA (Amiodarone Trials Meta Analysis) analizó los resultados de 13 pruebas profilácticas con amiodarona en pacientes post-IM o con falla cardíaca con un total de 6.553 pacientes. La mortalidad total se redujo en 13% (p<0.030) y la muerte arrítmica/repentina disminuyó en 29% (p<0.0003). La toxicidad pulmonar fue de 1%/año y el abandono de la terapia por efectos secundarios de 14% al final de los dos años.

Sin embargo, la comparación de antiarrítmicos (principalmente amiodarona) vs (Cardiodesfibrilador Automático Implantable) en el AVID (Antiarrhythmics vs implantable defibrillators) y el MADIT (Multicenter Automatic Defibrilla-tor Implantation Trial), demostraron que los CAI son superiores. Donde los costos son un problema, la amiodarona es una alternativa: Recomendación Grado A.[21]

El CAI no es aconsejado para terapia profiláctica. Recomendación Grado A.[21]

Solamente los beta-bloqueadores y la amiodarona han demostrado en pruebas adecuadas ser útiles para profilaxis.

Hasta ahora ningún estudio aleatorio controlado con placebo[21] ha demostrado la eficacia de un antiarrítmico para disminuir la mortalidad total por prevenir taquiarritmias ventriculares que amenacen la vida.

Tratamiento farmacológico de las taquiarritmias ventriculares no isquémicas

En las TV idiopáticas del VD pueden usarse beta-bloquadores.

En las TV idiopáticas del VI pueden usarse bloqueadores del calcio.

En la DAVD amiodarona sola o asociada a beta-bloqueadores.

En falla cardíaca: amiodarona.

Bibliografía

1. *Sealy WC, Hattler Jr. BG, Blumenschein SD, y cols. Surgical treatment of the Wolff-Parkinson-White syndro-*

me. Ann Thorac Surg 1969; 8: 1-11.

2. *Jackman WM, Wang X, Friday KJ, et all. Catheter ablation of accesory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current. N Eng J Med. 1991; 324: 1605-11.*
3. *Anderson JL. Supraventricular Tachyarrhythmias: Not always so benign. J am Coll Cardiol 1991; 18: 1720*
4. *James T. Syncope and sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome. J Am Coll Cardiol 1991; 17: 159-60.*
5. *Reimold Sharon. Antiarrhythmic drug therapy in supraventricular tachycardia. En: Clinical trials in cardiovascular diseases. Editado por Charles Hennekens. W.B. Saunders, 1999, pag. 231.*
6. *Campbell RWF. Supraventricular tachycardia: drugs vs ablation. En: Evidence Based Cardiology. Editado por Yusuf S, Cairns J, Camm AJ, Fallen E, Gersh B. British Library Cataloguing 1998, pag. 564.*
7. *Epstein A, Kay GN. Atrial fibrillation: non-pharmacologic therapies. En: Evidence Based Cardiology. Editado por Yusuf S, Cairns J, Camm AJ, Fallen E, Gersh B. British Library Cataloguing 1998, pag. 553.*
8. *Maggioni A, Latini R, Tognoni G, Sleight P. Pain relief, general management and other adjunctive therapy. En: Evidence Based Cardiology. Editado por Yusuf S, Cairns J, Camm AJ, Fallen E, Gersh B. British Library Cataloguing 1998, pag. 479.*
9. *Hogenhuis W, Stevens S, Wang P, y cols. Cost-effectiveness of Radiofrequency ablation compared with other strategies in Wolff-Parkinson-White syndrome. Circulation 1993; 88(part 2): 437-46.*
10. *Calkins H, Yong P, Miller J, y cols. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction. Final result of a prospective, multicenter clinical trial. Circulation 1999; 99: 262-70.*
11. *Wellens, Hein JJ. Catheter ablation of cardiac arrhythmias. Usually cure, but complications may occur. Circulation 1999; 99: 195-97.*
12. *Munger TM, Packer DL, Hammill SC y cols. A population study of the natural history of the Wolff-Parkinson-White syndrome. Circulation 1993; 87: 1993.*
13. *Knight B, Morady F. Catheter ablation of accessory pathways. En: Cardiology Clinics, Advances in supraventricular tachycardia. W.B. Saunders, 1997; pag. 647.*
14. *Kugler J, Danford D, Silka M y cols. Ablation of left sided accessory pathways: Transatrial, retrograde, or coronary sinus approach?. En: Nonpharmacological therapy of arrhythmias for the 21st century. The state of the art. Editado por: Igor Singer, Serge Barold y John Camm. Editorial Futura Publishing Company, 1999.*
15. *Stevenson W, Friedman P. Antiarrhythmic drug therapy. En: Clinical trials in cardiovascular diseases. Editado por Charles Hennekens. W.B. Saunders, 1999, pag. 217. En: Clinical trials in cardiovascular diseases. Editado por Charles Hennekens. W.B. Saunders, 1999, pag. 231.*
16. *Cardiac Arrhythmias Supression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia supression after myocardial infarction. N Eng J Med 1989; 321: 406.*
17. *Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB y cols., and the CAST investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo: Tha Cardiac Arrhythmias Supression Trial. N Eng J Med 1991; 324: 781-88.*
18. *Cardiac Arrhythmias Supression Trial II investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. N Eng J Med 1992; 327: 227-33.*
19. *Pratt CM, Camm AJ, Cooper W, y cols. For the SWORD Investigators. Mortality in the survival with oral d-Sotalol (SWORD) trial: Why did patients die? Am J Cardiol 1998; 81: 869-876.*
20. *Brachmann J, Hilbel T. Antiarrhythmic therapy in ventricular arryhthmias. En: Evidence Based Cardiology.*

Editado por Yusuf S, Cairns J, Camm AJ, Fallen E, Gersh B. British Library Cataloguing 1998, pag. 577.

21. *Coplen SE, Antman EM, Berlin JA y cols. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of synus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. Circulation 1990; 82: 1106-16.*
22. *Lewis R, Lakhani M, Moreland TA, y cols. A comparison of verapamil and digoxin in the treatment of atrial fibrillation. Eur Heart J 1987; 8: 148-153.*
23. *Murgatroyd F, Gibson S, Baiyan X y cols. Double blind placebo controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 1999; 99: 2765-70.*
24. *Wolff PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: A major contributor to stroke in the elderly. Arch Intern Med 1987; 147: 1561-64.*
25. *Singer D, Hylek E. Anticoagulant and antiplatelet drug therapy in atrial fibrillation. En: : Clinical trials in cardiovascular diseases. Editado por Charles Hennekens. W.B. Saunders, 1999, pag. 257.*
26. *Marshall H, Harris Z, Griffith M, y cols. Prospective randimized study of ablation and pacing versus medical therapy for paroxismal atrial fibrillation. Circulation 1999; 99: 1587.*
27. *Medina E, Duque M, Uribe W. Ablación con Radiofrecuencia de Taquicardia Ventricular isquémica. Revista Colombiana de Cardiología 1997; 5: 482, abstract*
28. *Medina E, Duque M, Uribe W. Ablación con Radiofrecuencia vías accesorias sin usar catéter en el seno coronario. Revista Colombiana de Cardiología 1997; 5: 482, abstract .*
29. *Medina E, Duque M, Uribe W. Ablación con Radiofrecuencia de Taquicardia Ventricular isquémica. Revista Colombiana de Cardiología 1997; 5: 482, abstract*
30. *Duque M, Medina E, Uribe W. Experiencia de curación de reentrada nodal en la Unidad Cardiovascular Clínica Medellín. Revista Colombiana de Cardiología 1997; 5: 485, abstract.*
31. *Medina E, Duque M, Uribe W. Importancia de los electrogramas durante ablacion percutánea con radiofrecuencia de una vía accesoria con dos intentos previos de ablación quirúrgica no exitosa. Revista Colombiana de Cardiología 1997; 5: 487, abstract .*
32. *Duque M, Medina E, Uribe W. Utilidad de la ablación con radiofrecuencia como tratamiento curativo del flutter atrial. Revista Colombiana de Cardiología 1999; 7: 355, abstract.*
33. *Medina E, Duque M, Uribe W. Ablación con radiofrecuencia de vías accesorias que fueron fallidas quirúrgicamente. Revista Colombiana de Cardiología 1999; 7: 357, abstract. (Error en los autores en la revista).*
34. *Uribe W, Medina E, Duque M. Ablación del His como tratamiento de taquiarritmias supraventriculares refractarias a tratamiento antiarrítmico. Revista Colombiana de Cardiología 1999; 7: 357, abstract.*
35. *Medina E, Duque M, Uribe W. Ablación con Radiofrecuencia de vías accesorias. Revista Colombiana de Cardiología 1999; 7: 356, abstract. (Error en los autores en la revista).*
36. *Duque M, Medina E, Uribe W. Ablación de extrasistolia ventricular en pacientes sintomáticos refractarios a tratamiento farmacológico. Revista Colombiana de Cardiología 1999; 7: 357, abstract.*
37. *Medina E, Duque M, Uribe W. Reporte de un caso de taquicardia reciprocante de la unión o taquicardia de Coumel. Revista Col. De Cardiología, 1999; 7: 197-201.*
38. *Medina E, Duque M, Uribe W. Reporte de un caso ablación con Radiofrecuencia de una vía "Nodo Ventricular" Mahaim. Revista Col. De Cardiología, 1999; 7: 426-30.*
39. *Medina E, Duque M, Uribe W. Ablación con Radiofrecuencia de vía accesoria en paciente con dos intentos previos fallidos de ablación quirúrgica. Importancia de los electrogramas predictores de aplicación exitosa. Edición Latina de Electrocardiología, 1999; 5: 62-66.*

TRATAMIENTO MÉDICO vs RADIOFRECUENCIA EN EL MANEJO DE LAS ARRITMIAS CARDÍACAS: *ABLACIÓN CON RADIOFRECUENCIA*

Mauricio Duque, MD.

Introducción

La ablación con catéter a través de la aplicación de radiofrecuencia (RF) es la modalidad terapéutica invasiva más reciente y novedosa para el manejo de taquiarritmias supra y ventriculares, siendo curativa en la mayoría de las primeras y en un porcentaje muy importante de las segundas (principalmente en las taquicardias ventriculares idiopáticas). Esta terapia ha demostrado ser efectiva, asociada con escasa morbimortalidad y bastante buena desde el punto de vista costo-eficacia.

Principios de la aplicación de energía con radiofrecuencia

Los procedimientos de ablación con catéter se realizan en un laboratorio de electrofisiología. Usualmente, tanto el diagnóstico (estudio electrofisiológico, EEF) como la ablación con catéter pueden ser logrados en una sola sesión. Generalmente, se inicia con el estudio electrofisiológico para lo cual se introducen percutáneamente 3 ó 4 catéteres a través de una vena femoral, yugular interna o subclavia, y los mismos se localizan en sitios claves dentro del corazón con el fin de realizar estimulación eléctrica programada y registro de los potenciales endocárdicos. Una vez inducida la taquiarritmia motivo del estudio, se introduce el catéter de radiofrecuencia el cual cuenta con un mecanismo que le permite ser deflectado (darle diferentes tipos de curva) y tiene un electrodo distal a través del cual libera la energía de RF. La eficacia de la ablación con catéter depende de la precisión con que se identifique el sitio de origen de la arritmia. Una vez que este sitio ha sido identificado, el catéter de ablación se pone en contacto con él y se procede a iniciar la aplicación de RF.[1, 2, 3]

La radiofrecuencia es un tipo de corriente alterna que tiene una longitud de ciclo entre 300 y 1.000 kHz. Esta corriente causa calentamiento del tejido que se encuentra en contacto con el electrodo. Debido a que el grado de calentamiento tisular es inversamente proporcional al radio a la cuarta potencia, las lesiones creadas por la energía de RF son pequeñas. Los catéteres más comunmente utilizados para ablación tienen un diámetro de 2.2 mm (7 French) y un electrodo distal de 4 mm de longitud con lo cual crean lesiones de aproximadamente 5-6 mm de diámetro y 2-3 mm de profundidad. Existen otros tipos de catéteres que permiten la aplicación de RF a través de más de un electrodo, de un electrodo de mayor longitud, o con irrigación de solución salina, lo que permite obtener lesiones de mayor tamaño y profundidad.[1, 2, 3]

Aunque la lesión eléctrica puede ser un factor contribuyente, el principal mecanismo de destrucción tisular por la corriente de RF es la lesión térmica, que produce desnaturalización de las proteínas con alteración tisular irreversible. Lograr esto requiere una temperatura mínima de 60º C. La lesión aguda creada por la corriente de RF consta de una zona central de necrosis de coagulación rodeada por una zona de hemorragia e inflamación.[1, 2, 3]

La justificación para la utilización clínica de la ablación con RF se basa en el beneficio que se puede obtener al destruir una porción del tejido miocárdico (auricular o ventricular) o del sistema especializado de conducción que haga parte esencial del circuito de una taquicardia.

Ablación con radiofrecuencia de taquiarritmias supraventriculares

El objetivo primordial del tratamiento con RF de las taquiarritmias supraventriculares consiste en obtener la curación del paciente. En las arritmias en que no es posible la curación, se busca mejorar los síntomas y disminuir la frecuencia de la respuesta ventricular, como en el caso de los pacientes con fibrilación auricular.

Fibrilación auricular

En los pacientes con fibrilación auricular existen varias alternativas para el manejo con ablación por radiofrecuencia:

1. Radiofrecuencia curativa: En la actualidad se están llevando a cabo varios protocolos experimentales con el fin de lograr un tratamiento curativo de esta arritmia. Sin embargo, esta técnica todavía no está disponible para el uso clínico rutinario.[3, 4, 5, 7]

2. Modificación con RF de la conducción AV: En pacientes con fibrilación atrial y frecuencia ventricular muy alta se pueden presentar síntomas que no son bien tolerados por el paciente a la vez que ocasionan limitación funcional e incluso taquiardiomiopatía (cardiomiopatía inducida por taquicardia). Si la respuesta ventricular no puede ser controlada con digoxina, betabloqueadores o calcioantagonistas, la energía con radiofrecuencia puede ser utilizada para realizar una ablación de la vía de conducción lenta del nodo aurículo ventricular (NAV) con el fin de disminuir la velocidad de conducción desde la aurícula hacia el ventrículo. El objetivo final durante el procedimiento consiste en obtener una frecuencia ventricular <120 lpm en presencia de infusión continua de isoproterenol. El porcentaje de éxito es de un 70-90%. La complicación más importante es el bloqueo AV completo con necesidad de un implante de marcapasos definitivo en el 20-25% de los casos. Durante el seguimiento de estos pacientes (6 a 17 meses, en promedio), se observa la persistencia de la disminución en la frecuencia ventricular hasta en el 80% de los casos.[6, 7]

3. Interrupción definitiva de la conducción por el NAV: Además de las indicaciones descritas para la modificación de la conducción AV, se incluye para este tipo de procedimiento a los pacientes con síndrome de bradicardia taquicardia. Este procedimiento se diferencia del anterior en los siguientes aspectos:

1) Necesariamente el paciente queda dependiente de marcapasos definitivo puesto que la técnica consiste en realizar ablación del haz de His y por lo tanto producir un bloqueo AV completo y 2) El porcentaje de éxito con esta técnica es del 98-100% y los beneficios sintomáticos persisten a largo plazo. Tanto la ablación como la modificación del nodo AV han sido asociadas con un riesgo precoz de taquicardia ventricular polimórfica dependiente de bradicardia, la cual puede ser prevenida mediante estimulación ventricular a una frecuencia de al menos 75 lpm y con un 1-2% de riesgo de muerte súbita tardía, que bien puede ser atri-

buible a enfermedad cardíaca pre-existente más que al procedimiento en sí.[3, 7, 8, 9]

Flutter atrial

El flutter atrial típico o tipo I se caracteriza por la presencia de un patrón en "dientes de sierra" de las ondas P del flutter en las derivaciones DII-III y aVF del electrocardiograma (ECG). Generalmente, su circuito es alrededor del anillo tricuspídeo y el impulso viaja en contra de las manecillas del reloj por la aurícula derecha. La porción más estrecha de este circuito se encuentra en una región anatómica conocida con el nombre de Istmo, el cual se encuentra localizado entre la parte posterior del anillo tricuspídeo y la vena cava inferior (VCI). La aurícula izquierda (AI) no es necesaria para el circuito. El Istmo es la zona más estrecha y accesible para interrumpir el circuito del flutter utilizando ablación con RF. En los estudios más recientes la tasa de éxito de este procedimiento es mayor del 90% y las recurrencias menores del 10%. Aún no han sido reportadas complicaciones. Debido a la alta tasa de éxito y el bajo riesgo de complicaciones, la ablación con RF del flutter atrial tipo I se puede utilizar como primera línea terapéutica.[3, 10-4]

Existen otros dos tipos de flutter atrial que también son susceptibles de ablación con RF: la versión a favor de las manecillas del reloj del flutter atrial tipo I, para el cual la tasa de éxito es la misma que la del flutter contra las manecillas del reloj, y el flutter atrial causado por reentrada alrededor de una incisión quirúrgica después de cirugía de corazón abierto. Sin embargo, existe un tipo de flutter atrial que es realmente atípico en el cual el Istmo no hace parte esencial de su circuito y por lo tanto la aplicación de RF en este sitio no lo interrumpe.[10-14]

Taquicardia atrial (TA)

La taquicardia atrial unifocal o ectópica tiene diferentes factores que hacen un poco más difícil su curación. Uno de ellos es que no siempre es posible inducir la TA clínica durante el procedimiento de ablación, por lo que debe obtenerse la mayor información posible previa al procedimiento (idealmente se debe contar con un ECG de 12 derivaciones que permita analizar la morfología de la taquicardia). Otro factor que influye es la dificultad para mapear adecuadamente el origen de la taquicardia debido a la tortuosa anatomía de las aurículas. La TA constituye solamente el 5-10% de los casos de las taquicardias paroxísticas supraventriculares. Es más común que el foco ectópico esté localizado en la aurícula derecha. La ablación con RF de este tipo de taquicardias tiene una tasa de éxito a corto plazo del 92%, con una tasa de recurrencia tardía del 8%. Cuando el foco ectópico se encuentra en la aurícula izquierda, generalmente el origen está en alguna de las venas pulmonares y hay dificultad en el mapeo; usualmente se tiene que ingresar a esta estructura por cateterismo trans-septal. Una de las complicaciones reportadas de la ablación de las taquicardias atriales originadas en las venas pulmonares es la obstrucción de ellas, generando hipertensión pulmonar.

En los pacientes con taquicardia atrial multifocal refractarios al tratamiento médico farmacológico, se puede realizar ablación con radiofrecuencia del nodo AV e implantación de marcapa-

sos definitivo ventricular (VVI-R), con éxito cercano al 100% y mínimas complicaciones. La mejoría clínica de estos pacientes es dramática.[3]

Reentrada en el nodo aurículoventricular (RNAV)

Es la taquicardia paroxística supraventricular más frecuente (60-65% de los casos), y se observa más frecuentemente en las mujeres. Su inicio y terminación son súbitos, por lo cual recibe el nombre de paroxística. El nodo AV se encuentra localizado en una región anatómica conocida con el nombre de triángulo de Koch. El triángulo de Koch está delimitado así: el vértice del triángulo lo determina la porción compacta del nodo AV, la base está formada por el ostium del seno coronario (SC), una de las ramas laterales está constituida por el tendón de Todaro y la otra por la valva septal de la válvula tricúspide.[15, 16]

En general, se acepta que el nodo AV tiene una zona transicional con dos ramas: una anterosuperior que tiene conducción rápida y período refractario corto y otra posteroinferior que conduce lentamente y con período refractario prolongado. Cuando el estímulo eléctrico baja por la vía lenta y sube por la vía rápida se produce la forma común o típica de la taquicardia por reentrada en el nodo AV (90-95% de los casos). Cuando el estímulo baja por la vía rápida y sube por la vía lenta se produce la forma no común o atípica de la taquicardia por reentrada en el nodo AV. Cualquiera de estas dos formas es susceptible de ablación con RF. En estos casos se puede realizar ablación de la vía lenta o de la vía rápida. La ablación de la vía rápida tiene una tasa de éxito a largo plazo del 82 al 96%, una tasa de recurrencias del 5 al 14% y una incidencia de bloqueo AV completo del 0 al 10%. La ablación de la vía lenta tiene una tasa de éxito del 98 al 100%, una tasa de recurrencias del 0 al 2% y una incidencia de bloqueo AV completo del 0 al 1.3%.[15, 16]

Vías accesorias

Las vías accesorias se encuentran localizadas en cualquier sitio de la unión aurículoventricular, excepto en la unión mitro-aórtica que está compuesta por tejido fibroso. El 12% de los pacientes tienen más de una vía accesoria.

Clasificación de las taquicardias que utilizan vías accesorias:[17-51]

1. Taquicardia ortodrómica: El impulso eléctrico baja por el sistema de conducción normal y sube por la vía accesoria. Esta es la forma más común y constituye el 30% de las taquicardias paroxísticas supraventriculares.

2. Taquicardia antidrómica: Es de dos tipos: a) Las que ocurren en presencia de taquicardias supraventriculares (principalmente fibrilación auricular), en las cuales la activación ventricular resulta de la fusión del estímulo eléctrico que se conduce a través de la vía normal y del estímulo eléctrico que se conduce a través de la vía accesoria. Un intervalo RR menor de 250 msgs (240 lpm) durante este tipo de taquicardia es el mejor predictor de alto riesgo para desarrollar muerte súbita. b) Las que ocurren cuando la activación ventricular se hace únicamente a través de la vía accesoria (9% de los casos) y la activación auricular se hace por la vía normal o a través de una segunda vía accesoria.

3. Taquicardia reciprocante de la unión o taquicardia de Coumel: Son taquicardias que utilizan una vía accesoria que tiene conducción decremental del ventrículo hacia la aurícula.

4. Taquicardia de Mahaim: Este tipo de taquicardia utiliza una vía accesoria con conducción decremental de la aurícula hacia el ventrículo. Se conoce también con el nombre de taquicardia atriofascicular.

La ablación de vías accesorias con RF tiene una tasa de éxito del 89 al 100%, una tasa de recurrencias del 3 al 9% y una tasa de éxito a largo plazo del 85 al 100%. La tasa de complicaciones no fatales (taponamiento cardíaco, bloqueo AV, espasmo coronario, pericarditis, complicaciones en los sitios de acceso venoso o arterial, etc.) es menor del 0.5% y la incidencia de muerte es del 0.08%.

Taquicardia sinusal inapropiada

Los pacientes con taquicardia sinusal inapropiada deben recibir inicialmente manejo médico farmacológico con betabloqueadores y/o calcioantagonistas. En aquellos pacientes en quienes los síntomas son incapacitantes y la enfermedad es refractaria al manejo médico farmacológico, se puede utilizar la técnica de modificación con radiofrecuencia del nodo sinusal con lo cual se atenúa la taquicardia sinusal y se disminuye la severidad de los síntomas hasta en un 90% de los casos. Este procedimiento puede inducir bradicardia sintomática y el paciente puede requerir de la implantación de un marcapasos definitivo hasta en un 10% de los casos.[3]

Ablación con radiofrecuencia de arritmias ventriculares

Taquicardia ventricular

Las taquicardias ventriculares son las que se originan del haz de His hacia abajo. Sus características electrocardiográficas son complejos QRS anchos (mayor de 120 mseg) y FC mayores de 100 LPM. Pueden ser de origen isquémico, idiopáticas u originadas en el sistema His Purkinje (reentrada en las ramas o en los fascículos).

1. Taquicardia ventricular idiopática

Las dos variedades más comunes de taquicardia ventricular idiopática son: 1) la taquicardia ventricular que se origina del tracto de salida del ventrículo derecho (70% de las TV idiopáticas) y 2) la taquicardia de origen en el ventrículo izquierdo sensible al verapamilo. La primera cursa con morfología de bloqueo de rama izquierda y eje inferior y la segunda con morfología de bloqueo de rama derecha y eje superior (usualmente se origina en la región inferoapical del septum interventricular). Mucho menos común es la taquicardia ventricular idiopática que se origina en otras áreas del ventrículo derecho o izquierdo. La taquicardia ventricular idiopática representa el 10% del total de las arritmias ventriculares. El 27% de los pacientes son asintomáticos, el 40% presentan palpitaciones, el 43% refieren mareos y el 23% se pueden presentar con síncope.[52-65]

Cuando hay un solo sitio de origen, el tratamiento con radiofrecuencia usualmente es curativo. Las tasas de éxito a largo plazo han sido del 85 al 100% y las complicaciones son raras. La tasa de éxito depende del sitio de ori-

gen, siendo las TV del TSVD las que tienen el mayor porcentaje (98%) y un porcentaje menor, se obtiene en aquellas originadas en otros sitios del VD (33%). En el VI la tasa de éxito es del 82%. Las recurrencias se presentan en promedio en el 14% de los pacientes.[52-65] En este grupo de pacientes la ablación con RF puede considerarse como primera línea de tratamiento debido a su alta eficacia, bajo riesgo de complicaciones y bajo porcentaje de recurrencias.

2. Taquicardia ventricular en pacientes con enfermedad coronaria

La taquicardia ventricular monomórfica sostenida en pacientes con enfermedad coronaria se genera por un circuito de reentrada que incorpora al miocardio enfermo adyacente a un área de infarto en el ventrículo izquierdo. Si durante la taquicardia ventricular inducida en el laboratorio de electrofisiología el paciente se encuentra hemodinámicamente estable, se puede proceder a mapear (buscar) el sitio de origen de la taquicardia con el fin de realizar ablación con RF. Sin embargo, debido a que la taquicardia ventricular a menudo causa compromiso hemodinámico, solamente un 5-10% de los pacientes con enfermedad coronaria son susceptibles de ablación con catéter.[69-79]

La mayoría de los pacientes con taquicardia ventricular e infarto de miocardio antiguo tienen múltiples morfologías de la taquicardia ventricular, lo que implica múltiples circuitos y la ablación de todos ellos es muy difícil. Además, debido a que la recurrencia de una TV que ya recibió ablación, o a que el inicio de una nueva TV puede ser fatal, la ablación con RF rara vez se utiliza como terapia única para los pacientes con TV de origen isquémico. Por el contrario, usualmente se utiliza como método adyuvante en los pacientes con cardiodesfibrilador automático implantable (CDAI) o menos comúnmente, asociado a terapia antiarrítmica.

Las indicaciones más comunes para ablación con RF de TV en pacientes con enfermedad coronaria son: la TV refractaria a la terapia antiarrítmica que ocasiona descargas frecuentes de un CDAI, la TV demasiado lenta para ser detectada por el CDAI, el paciente no candidato para CDAI y la TV incesante.

En pacientes seleccionados con TV e infarto previo, la tasa de éxito a largo plazo de la ablación con RF de la TV varía entre un 67 y un 96%, con complicaciones mayores en menos del 2% de los pacientes. Estas tasas de éxito se refieren solamente a la TV que originó la indicación del estudio y no a todas las TV en un paciente determinado. En la serie de Stevenson[24] durante el EEF se indujo más de una morfología en todos los pacientes (15/15), con una media de 3.3 ± 1.7 morfologías. En la Tabla No. 1 se pueden observar las tasas de eficacia y complicaciones de los principales grupos que trabajan en la ablación de TV de origen isquémico.[69-79]

3. Taquicardia ventricular por reentrada en las ramas y taquicardia ventricular interfascicular

La TV por reentrada en las ramas es aquella TV en la cual la rama izquierda y la derecha hacen parte esencial del circuito de la taquicardia. Este mecanismo fisiopatológico explica el 6% del total de las TV monomórficas sostenidas e inducibles, y el 40% de las TV en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática.

	Morady[22]	Stevenson[24]	Kim[25]	Gonska	Wilber
Número	15	15	21	72	12
FE	0.27	0.31	0.32	0.36	0.37
# de TV blanco	1.3	3.3	1.2	1	1.8
RF de TV blanco (%)	73	67	76	71	57
Seguimiento (meses)	9	11	13	25	1-11
Recurrencias	0	0	31	20	11
Complicación mayor	0	0	1	3	0

Complicaciones mayores:
Kim: Falla cardíaca y sepsis.
Gonska: 2 bloqueos AV y 1 perforación.

Tabla 1. Incidencia de eficacia, recurrencia y complicaciones en el tratamiento con RF de la TV de origen isquémico[79]

Generalmente ocurre en pacientes con corazones cardiomiopáticos (más frecuentemente no coronarios, pero éste no es un hallazgo uniforme en todas las series) y con enfermedad en el sistema de conducción. Sin embargo, posteriormente se demostró que también podía ocurrir en corazones estructuralmente sanos pero con alteraciones en la conducción distal caracterizados por intervalo HV entre 75 y 100 msgs. Usualmente es una taquicardia rápida y asociada con síncope y colapso hemodinámico. La implantación de marcapasos definitivo en estos pacientes está indicada cuando después de la ablación de la TV el intervalo HV es mayor de 90 msgs. o en los pacientes que quedan con bloqueo AV completo.[80-87]

La TV interfascicular es aquella en la cual el circuito de la taquicardia está formado únicamente por los dos fascículos de la rama izquierda, ya que la rama derecha es solamente una observadora. No se conoce su verdadera incidencia.

Complejos ventriculares prematuros (CVP) o Ectópicos.

La ectopia ventricular benigna usualmente no requiere tratamiento excepto en los pacientes que tengan síntomas severos, en cuyo caso los betabloqueadores generalmente son suficientes. Los pacientes con ectopia refractaria al tratamiento farmacológico y síntomas severos, pueden ser tratados mediante ablación con RF. Esta forma de tratamiento se realiza solamente en los pacientes con CVP de origen en el tracto de salida del ventrículo derecho (extrasístoles con morfología de bloqueo de rama izquierda y eje inferior). En estos pacientes se ha reportado una tasa de éxito del 100%, sin complicaciones.[3]

Consideraciones sobre el costo-eficacia

Las técnicas de ablación con RF han demostrado ser costo-efectivas en el tratamiento de las taquiarritmias supra y ventriculares arriba descritas en cuanto a calidad por año de vida ganado, comparadas con el tratamiento médico

antiarrítmico ambulatorio y las subsecuentes hospitalizaciones requeridas.[88-91]

Bibliografía

1. *Haines, D. The biophysics of radiofrequency catheter ablation in the heart: The importance of temperature monitoring. PACE 1993; 16: 586.*
2. *Haines, D. Determinants of lesion size during radiofrequency catheter ablation: The role of electrode-tissue contact pressure and duration of energy delivery. J cardiovasc Electrophysiol 1991; 2: 509.*
3. *Morady, Fred. Radio-frecuency ablation as treatment for cardiac arrhythmias. En: N Engl J Med 1999; 340: 534-544.*
4. *Murgatroyd F, Haines D, Swartz J, et al. Catheter ablation as a curative approach to the substrate of atrial fibrillation. p. 239. En: Nonpharmacological management of atrial fibrillation. Ed. F. Murgatroyd y J. Camm, Futura Publishing Company 1997.*
5. *Haissaguerre M, Jais P, Shah D, y col. Radiofrequency catheter ablation for paroxismal atrial fibrillation of a procedure based on electrophysiological data. p. 257. En: Nonpharmacological management of atrial fibrillation. Ed. F. Murgatroyd y J. Camm, Futura Publishing Company 1997.*
6. *Panatopoulos P, Narasimhan C, Blanck Z, y col. Atrioventricular nodal modification for atrial fibrillation: What does it really do?. p. 87. En: Nonpharmacological management of atrial fibrillation. Ed. F. Murgatroyd y J. Camm, Futura Publishing Company 1997.*
7. *Kalman J, Scheinman M. Radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. En: Cardiology Clinics 1997; 15: 721.*
8. *Fitzpatrick A. Atrioventricular nodal ablation for atrial fibrillation: Do patients feel better?. p. 75. En: Nonpharmacological management of atrial fibrillation. Ed. F. Murgatroyd y J. Camm, Futura Publishing Company 1997.*
9. *Maloney J, Martin R, Zhu D. The creation of complete heart block with radiofrequency ablation and concomitant implantation of physiologic pacing systems. p. 317. En: Interventional Electrophysiology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997. 1133 p.*
10. *Cosio F, Arribas F, Lopez Gil M, et al. Catheter mapping studies in atrial flutter. p. 269. En: Atrial Flutter: Advances in mechanisms and management. New York: Futura Publishing Company, 1996. 480 p.*
11. *Touboul P, Kirkorian G, Moncada E. New trends in ablation therapy for atrial flutter. p. 453. En: Atrial Flutter: Advances in mechanisms and management. New York: Futura Publishing Company, 1996. 480 p.*
12. *Lesh M, Kalman J, Olgin J. An electrophysiologic approach to catheter ablation of atrial flutter and tachycardia: From mechanism to practice. p. 347. En: Interventional Electrophysiology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997. 1133 p.*
13. *Cosio F, Arribas F, Lopez-Gil M, Palacios J. Atrial Flutter mapping and ablation I: Studying atrial flutter mechanisms by mapping and entrainment. PACE 1996; 19: 841.*
14. *Cosio F, Arribas F, Lopez-Gil M, Palacios J. Atrial Flutter mapping and ablation II. Studying atrial flutter mechanisms by mapping and entrainment. PACE 1996; 19: 965.*
15. *Zhu D, Maloney J. Radiofrequency catheter ablative therapy for atrionodal reentrant tachycardia. p. 275. En: Interventional Electrophysiology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997. 1133 p.*
16. *Deshpande S, Akhtar M, Panotopoulos P. Catheter ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. En: Cardiology Clinics 1997; 15: 623.*
17. *Kent A. F. Stanley. Researches on the structure and function of the mammalian heart. J of Physiology 1893, 14: 233.*
18. *Mahaim I, Bennat A. Nouvelles Recherches su les connexions supérieures de la branche gauche du faisceau de*

His-Tawara avec la cloison interventriculaire. En: Cardiologia 1937; I: 61, 1937.

19. *Wolff L, Parkinson J, White P. Bundle-branch block with short PR interval in healthy young people prone to paroxismal tachycardia. En: The Am Heart J 1930: 685*
20. *Wellens HJJ. The preexcitation syndrome. En : Wellens HJJ. De. Electrical stimulation of the Heart in the study and treatment of tachycardias. Baltimore : University Park Press, 1971: 97 -109.*
21. *Klein G, Guiraudon G, Kerr Ch, et al. "Nodoventricular" accessory pathways : Evidence for a distinct accessory atrioventricular pathway with atrioventricular nodo-like properties. J Am Coll Cardiol 1988, 11: 1035.*

21. *Murdock Ch, Leitch J, Klein G, et al. Epicardial mapping in patients with "Nodoventricular" accessory pathways. Am J Cardiol 1991, 68: 208.*

22. *Haissaguerre M, Warin JF, Le Metayer Ph, et al. Catheter ablation of Mahaim fibers with preservation of atrioventricular nodal conduction. Circulation 1990, 82: 418.*
23. *Okishige K, Strickberger A, Walsh E, et al. Catheter ablation of the atrial origin of a decrementally conducting atriofascicular accessory pathway by radiofrequency current. J Cardiovasc Electrophysiol 1991, 6: 465.*
24. *Klein L, Hackett K, Zipes D, et al. Radiofrequency catheter ablation of Mahaim fibers at the tricuspid annulus. Circulation 1993, 87: 738.*
25. *McClelland J, Xunzhang W, Beckman K, et al. Radiofrequency catheter ablation of right atriofascicular (Mahaim) accessory pahtways guided by accessory activation potentials. Circulation 1994, 89: 2666.*
26. *Mounsey J, Griffith M, McCombv J. Radiofrequency ablation of a Mahaim fiber following localization of Mahaim pathway potential. J Cardiovasc Electrophysiol, 5: 432.*
27. *Kenneth A.E., Rogers R and Old W. Pharmacological characterization of conduction over a Mahaim fiber : Evidence for adenosine sensitive conduction. PACE 1989, 12: 1396.*
28. *Lown B, Ganong W, Levine S. The syndrome of short P-R interval, normal QRS complex and paroxysmal rapid heart action. Circulation 1952, 5: 693.*
29. *Sealy WC, Hattler BG, Blumenschein SD, et al. Surgical treatment of Wolff-Parkinson-White Syndrome. Ann Thorac Surg 1969,8: 1.*
30. *Jackman WM, Wang W, Friday KJ, et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White Syndrome) by radiofrequency current. N Eng J Med 1991, 324: 1605-11.*
31. *Haissaguerre M, Gaita F, Marcus F, et al. Radiofrequency catheter ablation of accessory pathways: A Contemporary review. J Cardiovasc Electrophysiol 1994, 5: 532-52.*
32. *Hogenhuis W, Stevens S, Wang P, et al. Cost-effectiveness of radiofrequency ablation compared with others strategies in Wolff-Parkinson-White Syndrome. Circulation 1993, 88 (part 2): 437-46.*
33. *Haissaguerre M, Dartigues JF, Warin JF, et al. Electrogram Patterns predictive of successful catheter ablation of accessory pathways. Circulation 1991, 84: 188-202.*
34. *Calkins H, Kim Y, Schmaltz S, et al. Electrogram criteria for Identification of Appropriate Target Sites for Radiofrequency Catheter Ablation of Accessory Atrioventricular connections. Circulation 1992, 85: 565-573.*
35. *Chen X, Borggrefe M, Shenasa M, et al. Characteristics of local electrogram Predicting Successful Transcatheter Radiofrequency Ablation of Left-Sided Accessory Pathways. J Am Coll Cardiol 1992, 20: 656-65.*
36. *Davis L, Johnson D, Uther J, et al. What is the best method for assessing the long-term outcome of surgery for accessory pathways and atrioventricular junctional reentrant tachycardias ?. Circulation 1991, 83: 528-35.*
37. *Becker A, Anderson R. The Wolff-Parkinson-White Syndrome and its anatomical substrate. The anatomical Record 1981, 201: 169-177.*

38. *Wyndham C, Bharati S, Wu D, et al. Failure of surgery in pre-excitation. Chest 1979, 76: 429-436.*
39. *Swartz JF, Tracy CM, Fletcher RD : Radiofrequency Endocardial Catheter Ablation of Accessory Atrioventricular Pathway Atrial Insertion Sites. Circulation 1993, 87: 487-499.*
40. *Lesch MD, Van Hare GF, Scheinman MM, et al. Comparison of retrograde and transseptal methods for ablation of left free wall accessory pathways. J Am Col Cardiol 1993, 22: 542-549.*
41. *Coumel P, Cabrol C, Fabiato A, et al. Tachycardie permanente par rhythme réciproque. Arch Mal Coeur Vaiss. 1967 ; 60: 1830-64.*
42. *Arribas F, Lopez-Gil M, Núñes A, Cosío F. Wolff-Parkinson White syndrome presenting as the permanent form of junctional reciprocating tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol, 1995, 6: 132-136.*
43. *Critelli G, Perticone F, Coltori F, et al. Antegrade slow bypass conduction closed chest ablation of the His bundle in permanent junctional reciprocating tachycardia. Circulation 1983, 67: 687-92.*
44. *Critelli G, Gallagher J, Monda V. Anatomic and electrophysiological substrate of the permanent form of junctional reciprocating tachycardia. J Am Coll Cardiol 1984, 4: 601-610.*
45. *Farré J, Grande A. Primary incessant supraventricular tachycardias with special emphasis on the junctional reciprocating variety. En: Tachycardias: mechanisms and management. Futura Publishing Co Inc. , Mount Kisco, NY.*
46. *Shih H, Miles W, Klein L, et al. Multiple accessory pathways in the permanent form of junctional reciprocating tachycardia. Am J Cardiol 1994, 73: 361-367.*
47. *Murdock Ch, Leitch J, Teo W, et al. Characteristics of accessory pathways exhibiting decremental conduction. Am J Cardiol 1991, 67: 506-510.*
48. *Tai Yau-Ting. Functional longitudinal dissociation versus decremental conduction in accessory pathways. J Am Col Cardiol 1991, 18: 888.*
49. *Yang Y, Greco C, Ciccaglioni A, et al. Curative radiofrequency catheter ablation for permanent junctional reciprocating taqchycardia. PACE, 1993, 16: 1373-1379.*
50. *Anderson R, Becker A, Brechenmacher, et al. Ventricular preexcitation. A proposed nomenclature for its substrate. Eur J of Cardiol 1975, 3/1: 27-36.*
51. *Gaita F, Haissaguerre M, Giustetto C, et al. Catheter ablation of permanent junctional reciprocating tachycardia with radiofrequency current. J Am Col Cardiol 1995, 25: 648-54.*
52. *Miles W., Klein L. Radiofrequency ablation of idiopathic ventricular taquicardia and bundle branch reentrant tachycardia. En: Interventional Electrophysiology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997. 1133 p.*
53. *Nakagawa H., Beckman K., McClelland y col. Radiofrequency catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia guided by a Purkinje potential. Circulation 1993; 88: 2607-17.*
54. *Wen Ming-Shien , Yeh San-Jou, Wang Chun-Chie, y col. Radiogrequency Ablation therapy in idiopathic left ventricular tachycardia with no obvious structural heart disease. Circulation 1994, 89: 1690-96.*
55. *Rodriguez LM, Smeets J, Timmermans C., y col. Radiofrequency catheter ablation of idiopathic ventricular tachycardia originating in the anterior fascicle of the left bundle branch. J Cardiovasc Electrophysiol 1996, 7: 1211-1216.*
56. *Wellens HJJ, Smeets J. Idiopathic left ventricular tachycardia. Cure by radiofrequency ablation. Circulation 1993; 88: 2978-9.*
57. *Page R, Shenasa H, Evans J. et al. Radiofrequency catheter ablation of idiopathic recurrent ventricular tachycardia with right bundle branch block, left axis morphology. PACE 1993; 16: 327-36.*
58. *Kottkamp H, Chen X, Hindricks G. et al. Radiofrequency*

catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia: Further evidence for microreentry as the underlying mechanism. J Cardiovasc Electrophysiol. 1994: 5: 268-73.

59. *Morady F, Kadish A, DiCarlo L, et al. Long term Results of catheter ablation of idiopathic right ventriculat tachycardia. Circulation 1990, 82: 2093-2099.*
60. *Aizawa Y, Chinushi M, Naitoh N. et al. Catheter ablation with radiofrequency current of ventricular tachycardia originating from the right ventricle. Am Heart J. 1993; 125: 1269.*
61. *Kadish A, Childs K, Schmaltz S. et al. Differences in QRS configuration during unipolar pacing from adjacent sites: Implications for the spatial resolution of pace mapping. J Am Coll Cardiol. 1991; 17: 143-51.*
62. *Jadonath R, Schwartzman D, Preminger M. et al. Utility of the twelve lead electrocardiogram in localizing the origin of right ventricular outflow tract tachycardia. Am Heart J. 1995; 130: 1107-13.*
63. *Calkins H, Kalbfleisch S, El-Atassi R. et al. Relation between radiofrequency catheter ablation and site of origin of idiopathic ventricular tachycardia. Am J Cardiol 1993; 71: 827-833.*
64. *Klein L, Shih HT, Hackett K. et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patientes without structural heart disease. Circulation 1992; 85: 166-74.*
65. *Wilber D, Baerman J, Olshansky B. et al. Adenosine-sensitive ventricular tachycardia. Clinical characteristics and responses to catheter ablation. Circulation 1993; 87: 126-34.*
66. *Zhu D, Maloney J, Simmons T. et al. Radiofrequency catheter ablation for management of symptomatic ventricular ectopic activity. J Am Coll Cardiol 1995, 26: 843-49.*
67. *Wellens HJJ. Radiofrequency catheter ablation of benign ventricular ectopic beats: A therapy in search of a disease?. J Am Coll Cardiol 1995, 26: 843-49.*
68. *Goyal R, Harvey M, Daoud E. et al. Effect of coupling interval and pacing cycle length on morphology of paced ventricular complexes. Implications for pace mapping. Circulation 1996, 94: 2843-49.*
69. *Fitzgerald D, Friday K, Yeung Lai Wah J. et al. Electrogram patterns predicting successful catheter ablation of ventricular tachycardia. Circulation 1988, 77: 806-814.*
70. *Stevenson W, Nademanee K, Weiss J. et al. Programmed electrical stimulation at potential ventricular reentry circuit sites. Comparison of observations in human with predictions from computer simulations. Circulation 1989, 80: 793-806.*
71. *Dubuc M, Savard P, Nadeau R. Catheter ablation of ventricular tachycardia related to coronary heart disease. Circulation 1993, 87: 649-51.*
72. *Gursoy S, Chiladakis I, Kuck KH. First lessons from radiofrequency catheter ablation in patients with ventricular tachycardia. PACE 1993 (Part II), 16: 687-91.*
73. *Morady F, Harvey M, Kalbfleisch S. et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coranary artery disease. Circulation 1993, 87: 363-72.*
74. *Sippens Groenewegen A, Spekhorst H, van Hemel N. et al. Localization of the site of origin of postinfarction ventricular tachycardia by endocardial pace mapping. Body surface mapping comparing with the 12-lead electrocardiogram. Cicrculation 1993, 88 (Part I): 2290-2306.*
75. *Stevenson W, Khan H, Sager Ph. Et al. Identification of reentry circuit during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. Circulation 1993 (Part I): 1647-70.*
76. *Kim YH, Sosa-Suarez G, Trouton Th. Et al. Treatment of ventricular tachycardia by radiofrequency transcatheter ablation in patients with ischemic heart disease. Circulation 1994; 89: 1094-1102.*
77. *Ino T, Fishbein M, Mandel W. et al. Cellular mechanisms*

of bipolar ventricular electrograms showing double and fractionated potentials. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1080-89.

78. *Carlson MD, White RD, Trohman RG, et al. Right ventricular outflow tract ventricular tachycardia: detection of previously unrecognized anatomic abnormalities cine magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 720-27.*
79. *Stevenson WG, Friedmen P, Ganz L. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction. J Cardiovasc Electrophysiol; 1997: 1309-19.*
80. *Cohen T, Chien W, Lurie K. et al. Radiofrequency catheter ablation for treatment of bundle brunch reentrant tachycardia: Results and long-term follow-up. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 1767-73.*
81. *Waqng Ch-W, Sterba R, Tchou P. Bundle branch reentry ventricular tachycardia with two distinct left bundle branch block morphologies. J Cardiovasc Electrophysiol. 1997; 8: 688.*
82. *Lerman B, Stein K, Markowitz S. Mechanisms of idiopathic left ventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8: 571.*
83. *Zivin A, Goyal R, Daoud E. et al. Idiopathic left ventricular tachycardia with left and right bundle branch block configurations. J Cardiovasc Electrophysiol. 1997; 8: 441-4.*
84. *Blanck Z, Dhala A, Deshpande S. et al. Bundle branch reentry ventricular tachycardia: cumulati1993; 4: 263-65.*
85. *Miles W. Bundle branch reentrant tachycardia: A chance to cure?. J Cardiovasc Electrophysiol. of daily living in patients with recurrent arrhythmias. Circulation 1996; 94: 1585-91.*
86. *Blanck Z, Jazayeri M, Dhala A. et al. Bundle branch reentry: A mechanism of ventricular tachycardia in the absence of myocardial or valvular dysfunction. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1718-22.*
87. *Chien W, Scheinman M, Todd C, Lesh M. Importance of recording the righ bundle branch deflection in the diagnosis of His-Purkinje reentrant tachycardia. PACE 1992; 15: 1015-24.*
88. *Hogenhuis, W, Stevens, SK, Wang, P. et al. Cost-effectiveness of radiofrecuency ablation compared with other strategies in Wolff-Parkinson-White syndrome. Circulation 1993; 88:Suppl II: II-437-II-446.*
89. *Kalbfleisch SJ, Kalkins H, Langberg JJ, et al. Comparison of the cost of radiofrecuency catheter modification of the atrioventricular node and medical therapy for drug refractory atrioventricular nodal reentrant tachycardia. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1583-7.*
90. *Fitzpatrick AP, Kourouyan HD, Siu A, et al. Quality of life and outcomes after radiofrecuency His bundle catheter ablation and permanent pacemaker implantation: impact of treatment in paroxysmal and established atrial fibrillation. Am Heart J 1996; 131: 449-507.*
91. *Bubien RS, Knotts-Dolson SM, Plumb VJ, Kay GN. Effect of radiofrecuency catheter ablation on health-related quality of life and activities: experience in 48 patients. J Cardiovasc Electrophysiol. 1993; 4: 253.*

ACTUALIZACIÓN EN TERAPIA VASCULAR

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR EN LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Julieta Duque, MD.

Introducción

Desde 1960, con el estudio pionero de Barrit y Jordan, la heparina no fraccionada es un medicamento esencial en el tratamiento del Tromboembolismo Venoso (TEV). Sin embargo, su uso requiere hospitalización para monitoreo intenso debido a su falta de especificidad por los factores IIa y Xa, y a su unión con varias proteínas plasmáticas como la vitronectina, lipoproteínas, glicoproteínas ricas en histidina, fibronectina, fibrinógeno, reactantes de fase aguda y factores plaquetarios, lo cual se traduce en una variación importante en la respuesta individual que hace impredecible su respuesta anticoagulante. Además, existe el riesgo de sangrado común a todos los anticoagulantes, y la posibilidad de inducir trombocitopenia en el 3% de los pacientes, al formar la heparina y el factor 4 plaquetario anticuerpos antiplaqueta que, en el 20% de los pacientes, se manifiesta como trombosis arterial y/o venosa. Otro efecto indeseable relacionado con la terapia heparínica a largo término (más de tres meses) es la osteoporosis, que se manifiesta como osteopenia en el 30% de los pacientes, llegando a fracturas óseas en el 2 al 3%, al activarse la reabsorción ósea por estímulo a los osteoclastos producido por la heparina.

El fraccionamiento de la heparina por medios químicos y/o enzimáticos, produce interesantes cambios en sus propiedades tanto farmacocinéticas como biofísicas que permiten una mayor biodisponibilidad, incrementándose ésta del 30 al 90% y una vida media de 2 a 4 veces mayor con disminución de los efectos colaterales indeseables resumidos a continuación:

Blanco	Efecto	Consecuencia clínica
Trombina	Disminución anti Xa/Ila	Desconocida
Proteínas	Mayor predicción anticoagulación	No necesita monitoreo
Macrófagos	Excreción renal	Aumenta vida media
Plaquetas	Menor formación de anticuerpos	Menos trombocitopenia
Osteoblastos	Menos activación de osteoclastos	Menos osteopenia

Estos medicamentos, al igual que la heparina no fraccionada, ejercen su acción anticoagulante por su efecto en los factores Ila y Xa, pero su bajo peso molecular hace que prime el efecto anti Xa sobre la activación de la antitrombina, en comparación con igual actividad anti IIa y Xa de la no fraccionada. Además, existen diferencias en la potencia anticoagulante, en la capacidad de liberar el inhibidor del factor tisular endotelial, en la capacidad de inactivación de los factores VII a Xa y en la liberación del factor de Von Willebrand, que inicialmente en la terapia profiláctica a corto plazo se traducían en la práctica sólo en variaciones de la dosis de los productos, sin consecuencias clínicas notorias. Ahora, con

el incremento en estas últimas para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica aguda, y el prescribirlas por tiempo más prolongado tanto en la profilaxis como en el tratamiento del TEV, la OMS y la FDA recomiendan no usar estos productos de manera indistinta. Existen varios preparados en el mercado Tabla 1.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se usan en:

1. Profilaxis del tromboembolismo venoso.
   a. En pacientes quirúrgicos.
   b. En pacientes médicos.
2. Tratamiento del tromboembolismo venoso.
3. Angina inestable.

Revisaremos su uso en la prevención y el tratamiento del TEV.

Preparado	Método de despolimerización	Peso Molecular
Ardeparina (Normiflo)®	Despolimerización Peroxidativa	6.000
Dalteparina (Fragmin)®	Despolimerización por ácido nitroso	6.000
Enoxaparina (Clexane y Lovenox)®	Bencilación y Despolimerización Alcalina	4.200
Nadroparina (Fraxiparina)®	Despolimerización por ácido nitroso	4.500
Reviparina (Clivarine)®	Despolimerización por ácido nitroso y purificación cromatográfica	4.000
Tinzaparina (Innohep)®	Digestión por heparinasa	4.500

Tabla 1. Preparados de heparina de bajo peso molecular.

Heparinas de bajo peso molecular en la prevención del TEV en pacientes quirúrgicos

El riesgo de TEV periquirúrgico en pacientes sin profilaxis, está establecido por el tipo de procedimiento, la edad y factores de riesgo asociados, así:

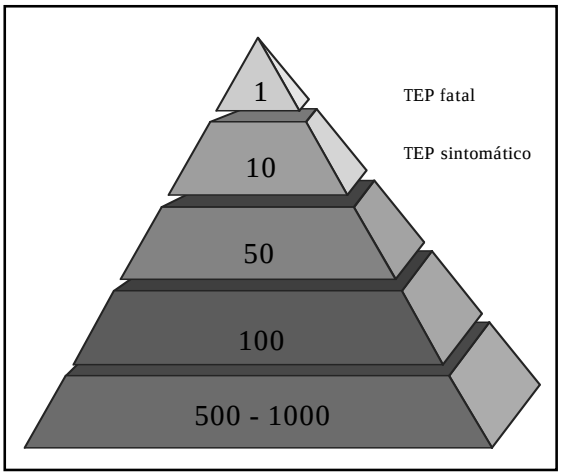
Categoría del riesgo	TVP distal	TVP prox.	TEP fatal
Riesgo alto Cirugía ortopédica mayor en miembros inferiores Cirugía general en pacientes mayores de 40 años, con CA o TEV reciente Trauma múltiple Trombofilia	40 al 80%	10 al 30%	1 al 5%
Riesgo moderado Cirugía general en pacientes mayores de 40 años Mayor de 30 min. Sin FR Cirugía general en pacientes menores de 40 años en terapia estrogénica o con historia de TEV Cesárea de emergencia en pacientes mayores de 35 años	10 al 40%	2 al 10%	01, al 0,8%
Riesgo bajo Cirugía menor de 30 min en Mayores de 40 años sin FR adicionales Cirugía no complicada en pacientes menores de 40 años sin otros FR	<10%	<1%	<0.01%

Tabla 2: Riesgo de TEV en diferentes procedimientos quirúrgicos

En 1975, el trabajo de Kakkar publicado en Lancet demostró contundentemente la bondad de la terapia heparínica en la prevención del TEP. Estudió 4.121 pacientes divididos entre no t/to y heparina, 5.000 UI subcutáneas cada 9 h por 5 a 7 días, y obtuvo una disminución de 16% al 2% en los TEP fatales comprobados con autopsia. Desde entonces, las diferentes especialidades quirúrgicas han empezado a incorporar la profilaxis del TEV en su práctica médica. Sin embargo, aún hay pacientes de alto y moderado riesgo en los que no se aplica medida alguna. Los agentes más utilizados para este fin son las HBPM, heparina no fraccionada, Warfarina a dosis bajas y métodos mecánicos como la presión neumática intermitente y las medias elásticas. Otros métodos farmacológicos no son lo suficientemente efectivos, son muy costosos y/o en la actualidad no existen los suficientes estudios que demuestren su efectividad.

Las HBPM han ganado terreno en la profilaxis del TEV. Al compararlas con la heparina no fraccionada la proporción de complicaciones por sangrado y el efecto antitrombótico es similar o levemente mejor en los pacientes de cirugía general, pero en la profilaxis perioperatoria en cirugía de cadera la revisión de 2 meta-análisis y del trabajo de Backmann y Leyvraz muestra ventajas para las primeras. Este último estudio demostró una incidencia de TVP proximal del 32% con HBPM, del 54% con heparina no fraccionada y del 57% en los controles no tratados; como consecuencia lógica, la incidencia de TEP también disminuye pues la TVP proximal es la mayor fuente de embolismo masivo fatal.

El riesgo de TEV en pacientes sin profilaxis se grafica así:



La tendencia actual es usar la profilaxis desde 2 horas antes de la cirugía y por 7 a 10 días o hasta el alta. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el riesgo de TVP persiste en los pacientes de cirugía de cadera, y probablemente en otros grupos de pacientes, hasta las 4 a 6 semanas; por eso se recomienda actualmente extender la profilaxis en estos casos hasta que cese el riesgo.

Heparinas de bajo peso molecular en la profilaxis del TEV en pacientes médicos

A pesar de la gran cantidad de evidencia sobre la utilidad de la profilaxis del TEV en los pacientes quirúrgicos, la utilidad y la necesidad de profilaxis no había sido establecida por estudios científicos bien diseñados con el suficiente número de pacientes en las enfermedades generales, excepto para los pacientes con infarto agudo y aquellos con ataque cerebral donde el riesgo de TEV estaba establecido entre el 30 y el 75%.

El estudio Medenox, publicado en septiembre 9 de 1999 en el N Engl J of Med, aleatorizó 11.021 pacientes hospitalizados admitidos por más de 6 días e inmovilizados por menos de 3 días con ICC clase III o IV de la NYHA, falla respiratoria aguda que no requiriera ventilación mecánica, o enfermedades médicas inflamatorias agudas en pacientes con otros factores de riesgo para TEV como edad mayor de 75 años, cáncer, antecedentes de TEV, obesidad, venas varicosas, terapia hormonal excluyendo el reemplazo post menopáusico, e insuficiencias cardíaca y respiratoria crónicas. La población se aleatorizó a 20 mg de enoxaparina, 40 mg de enoxaparina y 0,2 ml de solución salina diarias por vía subcutánea. De los 866 pacientes disponibles para el análisis se encontró una incidencia de TEV demostrada venográficamente en el grupo que recibió 40 mg de enoxaparina de 5.5% (16 de 291) y en el placebo de 14.9% (43 de 288), RR de 0,37 IC de 97.6 y p <0.001. Cifras similares a las del grupo placebo se encontraron en el grupo que recibió 20 mg de enoxaparina. Se documentaron 4 episodios de TEP no fatal: uno en el grupo de 20 mg de enoxaparina y los otros 3 en el grupo placebo. El beneficio de la profilaxis se mantuvo durante el período de seguimiento posterior al alta que fue de 3 meses, y no se encontró incremento en el riesgo de hemorragia mayor. El análisis de los anteriores resultados establece que en cuanto a riesgo de TEV, los pacientes médicos son equiparables por lo menos a los pacientes quirúrgicos de riesgo moderado, y que la profilaxis con enoxaparina a dosis de 40 mg día reduce en un 63% este riesgo.

En las Unidades de Cuidados Intensivos de la Clínica Medellín, se documentó una incidencia de TVP del 16% en pacientes asintomáticos al ser seguidos con ultrasonido Doppler a color. Estos hallazgos justifican el uso de profilaxis de manera rutinaria en los pacientes médicos, de la misma manera que se formulan los inhibidores H2 para disminuir el riesgo de HTDS.

Heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento del tromboembolismo venoso

El tratamiento del TEV tiene como objetivos la mejoría de los síntomas y la estabilización del paciente para evitar la extensión local del proceso trombótico, la embolización y la recurrencia. Entre 1996 y 1997 se publicaron 4 estudios bien diseñados que establecieron la seguridad de las HBPM en el tratamiento del TEV, dos de ellos en TVP y los otros dos en TEV, aplicadas en dosis subcutáneas 2 veces al día para mantener un rango terapéutico de 0,5 a 12 unidades anti-factor Xa. El no requerir monitoreo hizo posible el manejo ambulatorio de estos pacientes; las HBPM utilizadas fueron la dalteparina, la enoxaparina, la nadroparina y la tinzaparina. El meta-análisis de estos estudios fue publicado a mediados de 1997 por Dolovich y Ginsberg, quienes no hallaron diferencias significativas en cuanto a TEV recurrente, sangrado mayor, o trombocitopenia asociada, pero encontraron una disminución de la mortalidad durante el seguimiento de la cohorte que recibió HBPM, especialmente en la población con carcinomas, lo que sugiere un efecto adicional de estos medicamentos en este tipo de pacientes.

Esta clase de terapia, entonces, hace posible el tratamiento ambulatorio del TEV hasta en el

80% de los pacientes disminuyendo significativamente los costos para el sistema de salud. Se excluyen de este esquema los pacientes con TEP submasivo, aquellos con enfermedades intercurrentes que requieran hospitalización, la TVP proximal extensa, la gangrena venosa y los pacientes con alto riesgo de sangrado. Sin embargo, intrahospitalariamente pueden ser tratados con HBPM, iniciando la warfarina entre las 24 a 48 h, hasta obtener un INR de 2 o más, que debe sostenerse por 2 días antes de suspender la heparina.

En 1998 y 1999 se publicaron varios estudios que demostraron la utilidad de las HBPM aplicadas en una sola dosis diaria de 175 unidades anti Xa/kg, facilitando aún más el manejo ambulatorio del TEV.

Las HBPM también son utilizadas con éxito en terapia a largo término para el TEV cuando existe contraindicación para la warfarina, como por ejemplo durante el embarazo y cuando ésta no es efectiva, como en ciertos pacientes con carcinomatosis avanzada.

Bibliografía

1. *Fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. Chest, 114;5 November 1998.*
2. *Thrombosis and Haemostasis, 1999 state of the art; Tromb Haemost, 82:2;165 August 1999.*
3. *Samamaa et al, a comparison of Enoxaparin with placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. N Engl J of Med, 341:11;793-800, September 1999.*

MANEJO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL SIGLO XXI

Rodrigo Botero, MD.

La hipertensión arterial debe ser considerada como la manifestación patológica de un síndrome clínico complejo que tiene una base genética definida y en el que están involucrados varios factores neurohormonales que se expresan a través de dos grandes sistemas: El sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema renina angiotensina aldosterona kalicreína (SRAAK). De allí que los medicamentos del futuro deberán tener un efecto hemodinámico y metabólico favorable además de ser capaces de bloquear en forma selectiva los receptores que producen vasoconstricción, antinatriuresis y proliferación celular en dichos sistemas.

Recientemente fueron descubiertos otros nuevos péptidos que modulan el endotelio como la endotelina, el óxido nítrico y los péptidos natriuréticos los cuales pueden ser modificados farmacológicamente con medicamentos que antagonizan sus receptores específicos: AT1para el caso de la angiotensina II y ET-A para la activación de la endotelina.

Inhibidores de endotelina

Yanagisawa descubrió en 1988 [1] la existencia de un nuevo péptido que denominó endotelina compuesto por dos isoformas (ET1 y ET2), siendo el primero el de mayor actividad biológica y responsable de una marcada respuesta hipertensiva cuando fue utilizado en estudios experimentales.[2]

Dicha vasoconstricción fue mayor en las venas que en las arterias, posiblemente por la poca cantidad de óxido nítrico en el sistema venoso. Sin embargo, en ratas espontáneamente hipertensas y en humanos con hipertensión se presentó una mayor vasoconstricción arterial principalmente en el árbol coronario, probablemente por una disfunción endotelial basada en la deficiencia de factores hormonales contra-regulatorios como el óxido nítrico (NO) y ausencia de ET-B.

Las acciones biológicas de la endotelina son mediadas por dos tipos de receptores: ET-A y ET-B. El primero es ampliamente expresado en las coronarias, es el principal receptor para el tejido muscular liso y a su vez produce vasoconstricción por la activación de fosfolipasa C y aumento en la concentración de calcio intracelular, siendo un generador de isquemia miocárdica cuando hay una sobreexposición patológica.

El receptor de endotelina tipo B (ET-B) se encuentra en las células endoteliales y facilita la liberación de sustancias vasodilatadoras como la prostaciclina, el óxido nítrico y la adrenomedulina. La expresión de este factor es dependiente de la concentración de angiotensina II y el péptido cerebral natriurético.

La evidencia más convincente sobre el papel de la endotelina (ET-1) se encontró en los estudios clínicos realizados por Krum[3] et al en los cuales evaluaron el efecto de un antagonista de receptores de endotelina tipo A y B (bosentan) vs enalapril 20 mgs/día o placebo, en pacientes con hipertensión arterial esencial tratados durante cuatro semanas; los resultados mostraron un descenso similar en el grupo de pacientes con bosentan y enalapril; no se encontraron cambios en el pulso ni elevación de los niveles de norepinefrina, angiotensina II o renina, lo cual confirma que no se produce activación del SNS ni del sistema RAA.

En conclusión, hay evidencia inicial del papel de la endotelina en algunos pacientes con hipertensión arterial, especialmente el subgrupo "sensibles a la sal" con renina baja, así como en los pacientes con hipertensión inducida por ciclosporina, quienes tienen niveles elevados de endotelina y una mayor disfunción endotelial. Los antagonistas de endotelina han probado su utilidad en este grupo de pacientes y previenen la progresión de la hipertrofia ventricular izquierda, la nefroesclerosis y el desarrollo de insuficiencia renal.

No hay estudios clínicos suficientes para establecer si son mejores los antagonistas del receptor tipo A de la endotelina, o medicamentos como el bosentan que bloquean en forma dual ambos tipos de receptores (ET-A y ET-B). (Tabla 1)

Péptidos natriuréticos

El miocardio no es solamente un músculo que funciona como bomba contráctil. Posee además funciones endocrinas y paracrinas que le confieren efectos de natriuresis y vasodilatación. Un ejemplo de ello es el descubrimiento del péptido auricular natriurético (ANP) por DeBold[4] y colaboradores. Posteriormente fueron descubiertos tres nuevos péptidos estructuralmente relacionados, que además de su acción vasodilatadora y natriurética también tienen efectos benéficos sobre el remodelamiento vascular, la hipertrofia del miocardio y la transmisión noradrenérgica. Dichos compuestos fueron denominados péptido natriurético cerebral (BNP) péptido natriurético tipo C y urodilantina.

La mayor concentración genética del ANP se encuentra en la aurícula; sin embargo, en estados patológicos se incrementa su producción en ambos ventrículos, lo cual también ocurre con el (BNP). La urodilantina sólo ha sido aislada en el riñón y se cree que juega un papel muy importante en la excreción del sodio urinario.

Todos estos péptidos ejercen sus efectos biológicos a través de receptores específicos (NPR) los cuales se han tipificado en humanos como NPR A, NPR B y NPR C. El primero de ellos se encuentra principalmente en el corazón, pulmón, riñón y glándulas adrenales; el NPR B se halla en el cerebro y el NPR C, que es el más abundante de todos, participa activamente en la expresión biológica de los péptidos, especialmente en el endotelio.

El metabolismo y degradación del ANP y BNP involucra dos vías. La primera y más importan-

ETA/ETB	ETA	ETB
TAK - 044	BQ 123	BQ 788
Bosentan	BQ 610	RES 701-1
L 744 - 453	FR 139317	RO 468443
SB 209670	LU 135252	
SB 217242	BMS 182874	

Tabla 1. Antagonistas de endotelina

te es la degradación enzimática por metaloendopeptidasas neutras (NEP), la cual es susceptible de modificación utilizando medicamentos que inhiben este proceso biológico; la segunda vía es mediada por los receptores anteriormente mencionados, especialmente el NPR C y parece ser menos importante.

Inhibidores de vasopeptidasas

Estos medicamentos bloquean en forma simultánea dos vías enzimáticas claves para el sistema cardiovascular: la dipeptidilcarboxipeptidasa, también conocida como enzima convertidora de la angiotensina (ECA), y la endopeptidasa neutra (NEP). (Figura 1)

El bloqueo de la NEP evita la inactivación de los péptidos natriuréticos y por ello perpetúa el efecto vasodilatador natriurético y antiproliferativo. A su vez, la inhibición del sistema RAAK frena la degradación de bradiquininas y potencia sus efectos benéficos en los pacientes con disfunción endotelial.

La inhibición de la NEP protege la inactivación enzimática del ANP y BNP. Además, como se dijo anteriormente, la inhibición del sistema RAAK atenúa la producción de angiotensina II que a su vez actúa como antagonista fisiológico del péptido auricular natriurético (ANP). Por ello se han desarrollado varios fármacos que inhiben las endopeptidasas neutras (NEP)

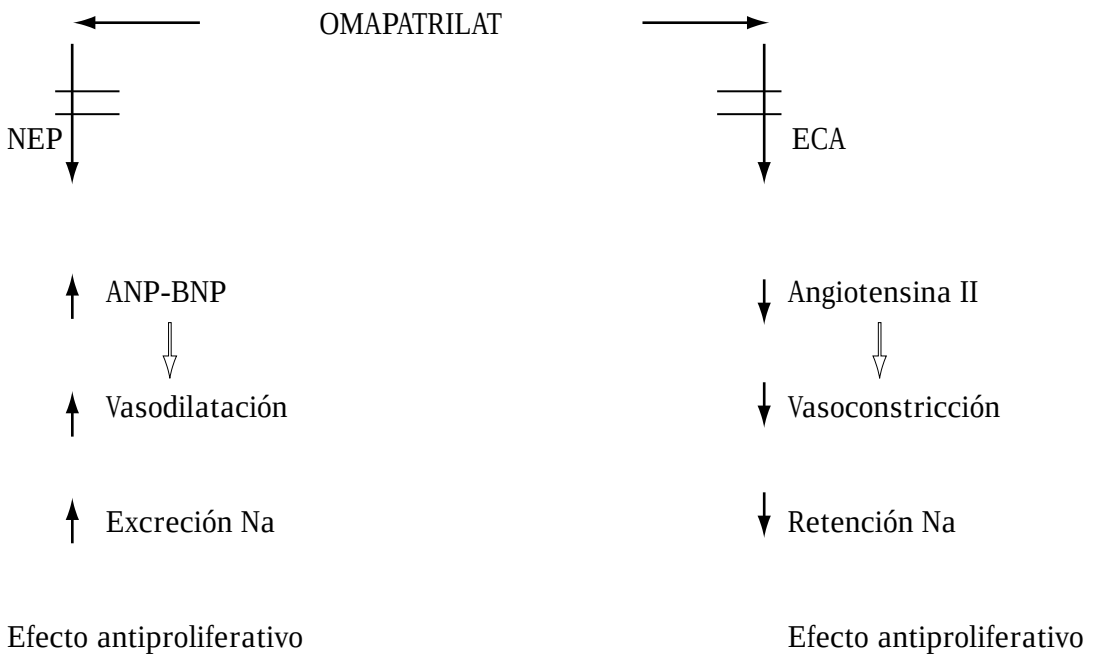


Figura 1: Inhibidores de vasopeptidasas

como el aladotril, mixanpril, sampatrilat y omapatrilat. Este último ha sido eficaz y administrado por vía oral, tiene una vida media larga que permite una toma diaria. Se ha utilizado en pacientes hipertensos y con falla cardíaca, y es particularmente efectivo en disminuir la presión arterial sistólica (PAS) probablemente por la acción directa del ANP sobre la pared arterial (disminuye la rigidez).

Adicionalmente, reduce la presión arterial diastólica (PAD) en forma similar al enalapril, losartan y amlodipino, es igualmente efectivo en raza blanca y en individuos de raza negra y su perfil de tolerancia y efectividad es similar al de otros medicamentos normotensores.[5]

Los resultados obtenidos en voluntarios sanos y en pacientes hipertensos demuestran un incremento del ANP y del GMP cíclico como consecuencia de la inhibición de las endopeptidasas neutras y una disminución de la angiotensina II que indica su acción sobre el SRAAK.

Finalmente se puede concluir que en teoría, tiene sentido bloquear ambos sistemas (RAAK y NEP) ya que se incrementan los niveles séricos de las bradiquininas, péptidos natriuréticos tipo ANP y BNP y se disminuyen los niveles séricos de angiotensina II, lo cual da como resultado final vasodilatación, natriuresis y protege los órganos blanco (corazón-riñón).

Inhibidores de renina

Han pasado cerca de cien años desde que Tigerstedt y Bergman[6] describieron la renina y su capacidad para elevar la presión arterial, pero solamente en la década de los setenta fue posible bloquear el sistema RAAK farmacológicamente con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.[6] (Figura 2)

Se conocen tres formas de bloquear el SRAA:

En la interacción de la renina con su sustrato el angiotensinógeno, en la enzima que convierte angiotensina I en angiotensina II y bloquean-

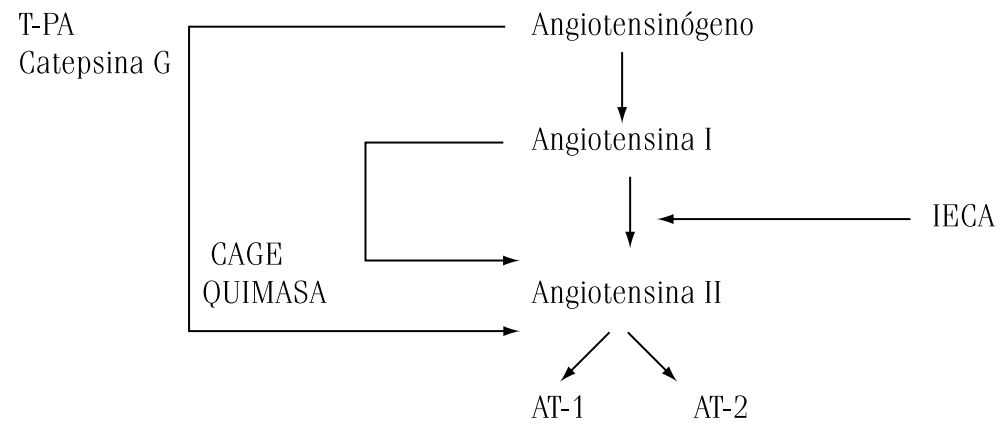


Figura 2: Sistema RAA-Vía clásica / Vía alterna

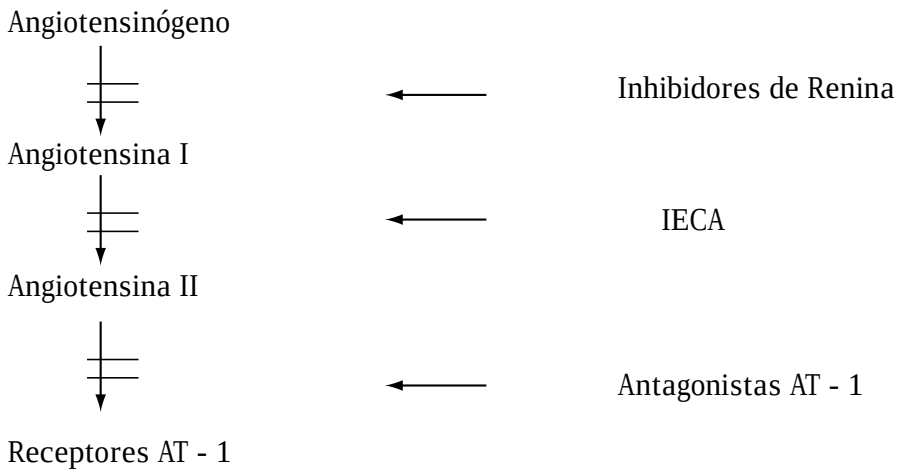


Figura 3: Manipulación farmacológica del sistema Renina Angiotensina Aldosterona

do el receptor AT1 de la angiotensina II. (Figura 2 y Tabla 2).

La renina pertenece a un grupo de proteinasas que incluye la pepsina, catepsina D y quimosinas, que tienen en común dos radicales de ácido aspártico localizados en el enlace específico para su acción catalítica. Para el caso de la renina el angiotensiógeno es su único sustrato fisiológico, lo cual le confiere una especificidad muy alta, y por ello se han desarrollado péptidos inhibitorios de la renina como el remikiren y enalkiren que desafortunadamente tienen mala absorción por vía oral. Este problema fue solucionado con nuevos inhibidores de renina como zankiren y el A-74273 que ya fueron estudiados en animales y humanos (fase II). Sin embargo, el rápido avance en el desarrollo de los bloqueadores específicos de los receptores AT1 de la angiotensina II y su posicionamiento actual con las ventajas potenciales que ofrece ha cerrado los programas de investigación con los inhibidores de renina.

La elección del tratamiento farmacológico debe ser individualizada considerando las características clínicas de cada paciente, sus factores de riesgo y las enfermedades co-mórbidas que lo acompañan. Debemos recordar que un 80% de los pacientes hipertensos tienen componentes metabólicos y hemodinámicos determinantes en el compromiso de órganos blanco (Hipertrofia V. izquierda, falla cardíaca, enfermedad coronaria, nefropatía, etc) y por ello el medicamento elegido debe ser capaz de intervenir sobre estos aspectos que son los responsables de la alta morbi-mortalidad de la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares.[7]

Bloqueo	PRA	[ ] AngioII	Receptores AT1	Receptores AT2	Vías no ECA depend	Bradikinina
IECA	⇧	⇩	No modificado	No modificado	No bloqueado	
Inhibidores Renina	⇧	⇩	No modificado	No modificado	No bloqueado	Sin cambio
Antagonis-tas AngioII	⇧	=	Bloqueado	No bloqueado	Bloqueado	Sin cambio

PRA (Actividad Renina Plasmática)
IECA (Inhibidores Enzima Convertidora)
Angio II (Angiotensina II)

Tabla 2: Acción de distintos medicamentos sobre SRAAK

Bibliografía

1. *Yanagisawa M, Kunhara H, Kimura S et al. A novel potent vasocontrictor peptide produced by vascular endothelial cell. Nature 332:411-415,*
2. *Schiffrin EL, Intengan HD, Thibault G, Clinical significance of endothelin in cardiovascular disease curr opin cardiol. 12:354-367, 1997*
3. *Krum H, Viskoper RJ et al. For the bosentan group of investigators. The effect of endothelin receptor antagonist bosentan, of blood pressure in patients with essential hypertension. N. England Med 338:784-790, 1998*
4. *DeBold AJ, Brenner BM Eds Hypertension: pathophsiology diagnosis and management. 2nd Ed. N. York. Raven press Ltd 1995: 3099-3114*
5. *Trippodo NC, Robl JA, Asaad MM, Fox M, Panchal BC. Effects of omapatrilat in low , normal and high renin experimental hypertension. Am J. Hypertens 1998; 11:363-372*
6. *Tigersted R, Bergman PC 1897. The kidneys and the circulation classics in hypertension. Springfield, 1956 pp 274-287*
7. *Ramsay LE, Wallis EJ. Yeo WW, Jackson PR. The rationale for differing national recommendation for the treatment of hypertension. Am J. hypertension 1998; 11:79S-88S, 95S-100S*

NUEVOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Carlos E. Tenorio, MD.

La Plaqueta

Las plaquetas provienen de los megacariocitos en la médula ósea, los cuales a su vez provienen de megacarioblastos y éstos de las células madre (Totipotenciales). La trombopoyesis es regulada por el número de plaquetas circulantes con mecanismo de retroalimentación negativa y la trombopoyetina estimula la producción de plaquetas en la médula ósea. El número de plaquetas circulantes es normalmente de 150 a 300.000 por centímetro cúbico y su diámetro varía entre 2 y 4 micras. Su vida media es de aproximadamente 9 días y posteriormente son destruidas en el bazo.

Las plaquetas circulan en la periferia de los vasos sanguíneos, al parecer por un fenómeno electrostático. La exposición de factores subendoteliales como el colágeno, que se une a receptores de glicoproteína (Gp) Ia, estimula la adhesión, es decir, el depósito de plaquetas en la zona afectada. Este proceso es favorecido por metabolitos del ácido araquidónico, la GpIb, el factor tisular y otros factores como el adenosín difosfato (ADP) tisular y el factor de Von Willebrand, que se une al receptor de GpIb. Estos fenómenos son seguidos de la activación de la plaqueta, la cual es desencadenada por un aumento en la concentración de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) proveniente del adenosín trifosato (ATP), a través de la adenilciclasa, que a su vez es inhibida por la fosfodiesterasa.

La activación de las plaquetas expone los receptores de membrana, conocidos como receptores de glicoproteína IIb/IIIa, que se unen en forma reversible al fibrinógeno, el cual forma puentes entre varias plaquetas terminando el fenómeno de agregación plaquetaria.[13, 14]

Aspirina

Es el agente antiplaquetario más antiguo y extensamente usado. En 1783 se describió su efecto antipirético. En 1853 fue sintetizado por primera vez un compuesto que contenía en forma no purificada el ácido acetil salicílico (ASA). En 1874 se usó por primera vez como antiinflamatorio. El 10 de agosto de 1897 Hollman sintetizó por primera vez el ASA en forma pura. El ASA se registró legalmente en febrero de 1899. Finalmente en 1971, Weiss publicó en Nature los efectos del ASA sobre las plaquetas.[1, 5, 8, 13, 14]

Los salicilatos se absorben con rapidez una vez ingeridos: una pequeña parte en el estómago, pero sobre todo en el intestino delgado superior. Niveles en plasma de aspirina son detectados 20-30 minutos después de la administración oral y la inhibición plaquetaria es alcanzada en 60 minutos. Por vía rectal el ASA es absorbida de modo errático y lento, dependiendo del tiempo de retención. Se absorbe un 20-60% de la dosis si el tiempo de retención en el recto es de 2 - 4 horas y un 70-100% si los supositorios son retenidos al menos 10 horas.[2, 9] Aunque la dosis recomendada es 160 a 325 mgs diarios orales al día, todo parece indicar que 100 mgs diarios son suficientes para inhibir las síntesis de tromboxano en individuos con y sin enfermedad arterioesclerótica.[1, 2, 9]

Varios estudios reportan que la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa es el mecanismo de acción de la aspirina para inhibir el tromboxano A2 y la prostaglandina I2. La ciclooxigenasa convierte el ácido araquidónico en el eicosanoide prostaglandina G2, el cual es el precursor de la prostaglandina H2. Ésta a su vez es convertida en prostaciclina por la prostaciclín sintetasa, o en tromboxano A2 por la tromboxano sintetasa. Cuál de los dos eicosanoides es sintetizado depende de cuál enzima predomine. En la célula endotelial predomina la prostaciclín sintetasa, mientras en la plaqueta predomina la tromboxano sintetasa. Como las plaquetas son células anucleadas y por lo tanto incapaces de llevar a cabo la síntesis proteica, no pueden generar nueva ciclooxigenasa; por lo tanto, la inhibición plaquetaria se prolonga durante toda la vida media de la plaqueta. Inversamente, la célula endotelial vascular puede producir nueva ciclooxigenasa y la duración del efecto inhibitorio de la aspirina sobre la síntesis de prostaciclina puede ser corta.[1, 2, 5]

La aspirina es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico, pero es muy débil inhibidor de otros agonistas como colágeno, trombina y ADP, y no inhibe la adhesión plaquetaria.[2, 5]

Estudios con bajas dosis de aspirina han fallado en demostrar una inhibición selectiva del tromboxano, sin afectar la producción de prostaciclina. Sin embargo, dosis altas de aspirina son claramente asociadas a efectos adversos gastrointestinales.[1, 2, 5]

Los efectos adversos se pueden encontrar en el 5-7% de los pacientes tratados con ASA y los gástricos son los que presentan una mayor incidencia. La acción del ASA sobre la mucosa gástrica se realiza a través de dos mecanismos: por un lado, los salicilatos producen un incremento en la permeabilidad de la mucosa gástrica a los cationes, con lo que facilitan la retrodifusión de hidrogeniones, los cuales a su vez lesionan la mucosa y refuerzan la alteración de la permeabilidad; por otra parte, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas impide el efecto citoprotector que éstas ejercen sobre la mucosa gastroduodenal.[15]

En el infarto agudo del miocardio, el estudio ISIS 2 demostró claros beneficios en aquellos pacientes que recibieron aspirina. El estudio piloto con 619 pacientes mostró que el grupo en el que se usó aspirina presentó una disminución significativa de la mortalidad, sin aumento de las tasas de hemorragia o reinfarto. El estudio ISIS 2, que fue un experimento clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo en 17.187 pacientes, mostró que en el grupo de estreptoquinasa hubo una reducción de la mortalidad del 23%; en el grupo de aspirina la reducción fue del 21% y en el grupo en que se usó aspirina con estreptoquinasa, la reducción fue del 40%; dicha reducción persistió en el seguimiento a 15 meses. Disminuyó la tasa de reinfarto en un 49% con un beneficio especial en el grupo de pacientes que recibieron estreptoquinasa. No se evidenció incremento en la presencia de hemorragia o enfermedad cerebrovascular (ECV).[10]

Ticlopidina y Clopidogrel

Las tienopiridinas ticlopidina y clopidogrel, son inhibidores de la función plaquetaria “in vivo”. Su modo de acción no ha sido definido,

pero parece que requieren la conversión a metabolitos no identificados, que son antagonistas no competitivos del receptor de ADP plaquetario y también impiden la activación que hace el ADP del receptor de la Gp IIb/IIIa.[6]

Ticlopidina

La dosis oral de ticlopidina se absorbe en forma rápida en más del 90% de los casos. Su efecto antiplaquetario completo se obtiene 3 a 5 días después de la administración oral y persiste por 4 a 8 días después de suspender el medicamento.

La diarrea, las náuseas y el vómito son efectos adversos comunes y ocurren en el 30 a 50% de los pacientes. Muchos de estos efectos pueden eliminarse tomando la ticlopidina con los alimentos. El brote cutáneo ocurre aproximadamente en el 2% de los pacientes. El efecto adverso más serio es la neutropenia, que ocurre en el 2.1% de los pacientes. La agranulocitopenia se presenta en el 0.9% de los pacientes. Muchos casos se desarrollan en los primeros 3 meses de la terapia e inicialmente pueden ser clínicamente silentes. Por tal motivo, debería realizarse un cuadro hemático cada 2 semanas para identificar estas complicaciones potenciales. La púrpura trombocitopénica trombótica y la aplasia de la médula ósea también han sido reportadas.

Afortunadamente, estas son complicaciones usualmente reversibles con el retiro de la droga.[2, 5, 6, 16] La ticlopidina también ha sido asociada con ictericia colestásica, por un mecanismo no conocido. Además, incrementa los niveles de colesterol en la sangre en un 9%, aparentemente sin aumentar la morbilidad cardiovascular.[6]

La ticlopidina es efectiva para prevenir eventos cardiovasculares en enfermedades cerebrovascular, cardiovascular y vascular periférica, con una eficacia similar a la aspirina.[1, 2]

Hay muy poca información de la ticlopidina en los síndromes coronarios agudos. En el estudio STAI (studio della Ticlopidina nell' Angina Instabile) 652 pacientes sin diagnóstico de IAM en evolución o en las 6 semanas previas, fueron tratados con la terapia convencional (B-bloqueadores, calcioantagonistas y nitratos) y aleatorizados a recibir ticlopidina 250 mgs vía oral 2 veces al día o placebo. El grupo de la ticlopidina tuvo una reducción del 46.3% en muerte cardiovascular o infarto del miocardio no fatal (de 13.6 a 7.3%) a 6 meses. Sin embargo, este estudio tuvo lugar antes que la aspirina fuera considerada parte integral del tratamiento de la angina inestable o el IAM.[17]

Varios estudios han examinado el uso de la ticlopidina en la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular. El estudio CATS (The Canadian American Ticlopidine Study) comparó ticlopidina 500 mgs/día con placebo en un estudio doble ciego aleatorizado en 1.053 pacientes, en un período de 4 meses de haber sufrido un accidente cerebrovascular tromboembólico. Hubo una reducción relativa en el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) recurrente, muerte vascular e infarto del miocardio del 30.2%.[18]

El estudio TASS (The Ticlopidine Aspirin Stroke Study) comparó ticlopidina 500 mgs/día con aspirina 1.300 mgs/día en 3.069 pacientes con una historia de ataque isquémico transito-

rio, ceguera fugaz o ACV menor. Hubo un 12% de reducción en el riesgo de ACV no fatal o muerte de cualquier causa comparado con aspirina. El beneficio de la ticlopidina fue evidente en el primer año de la terapia y persistió por los 6 años del estudio.[19]

La prevención de eventos cardíacos mayores después de la implantación de stents intracoronarios ha sido demostrada en varios estudios.

El estudio STARS (*Stent* Anticoagulation Reestenosis Study) comparó 3 regímenes antitrombóticos después de la implantación exitosa de stents intracoronarios: Aspirina sola (557), aspirina y warfarina (550) y la combinación de aspirina y ticlopidina (546). El punto final primario combinado de muerte, infarto del miocardio, trombosis evidente angiográficamente o revascularización de la lesión culpable dentro de 30 días ocurrió en 3.6% de pacientes aleatorizados a aspirina como monoterapia, 2.7% en el grupo aspirina – warfarina y 0.5% en el grupo aspirina – ticlopidina ($P<0.001$), demostrando la superioridad de aspirina – ticlopidina sobre los otros 2 regímenes de tratamiento.[20]

El estudio ISAR (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen) demostró una reducción significativa en eventos cardíacos mayores con aspirina – ticlopidina comparado con terapia anticoagulante – aspirina. Similares tendencias fueron vistas en el estudio MATTIS (Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting) a 30 días (5.6% versus 11%, $P = 0.07$) y a 6 semanas en el estudio FANTASTIC (Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine after *Stent* Implantation) (5.7% versus 8.3%, $P = 0.37$).

En enfermedad vascular periférica, la ticlopidina mejora la claudicación y reduce la necesidad de cirugía vascular. Reduce la reoclusión después de tromboendarterectomía y mejora significativamente la permeabilidad a largo plazo del injerto venoso safeno periférico.[6]

Clopidogrel

El clopidogrel, una nueva tienopiridina, está estrechamente relacionado con la ticlopidina en estructura química y función, pero tiene menores efectos adversos. La incidencia de neutropenia severa con clopidogrel es similar a la producida por aspirina (0.04% versus 0.02% respectivamente) y menos que la reportada con ticlopidina (0.08% – 2.5%). A pesar de que más de 3 millones de pacientes han recibido clopidogrel, han sido extremadamente raros los reportes en la literatura de asociación con púrpura trombocitopénica trombótica o con complicaciones fatales. [2,6,12,23]

La inhibición plaquetaria alcanzada con clopidogrel 75 mgs/día es equivalente a 250 mgs de ticlopidina dos veces al día. Una hora después de una dosis de carga de 375 mgs de clopidogrel, la respuesta plaquetaria al ADP fue inhibida en un 55% en voluntarios sanos.[12]

En el estudio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events), 19.185 pacientes con enfermedad arteroesclerótica manifestada como ACV isquémico, infarto del miocardio o enfermedad vascular periférica sintomática recibieron clopidogrel o aspirina. Después de un período de seguimiento de 1.9 años, clopidogrel probó ser más efectivo que aspirina para reducir el riesgo combinado de ACV isquémico, infarto del miocardio o muerte por enfermedad vascular, con una

reducción del riesgo relativo de 8.7%. En este mismo estudio, un brote severo en la piel fue más frecuente con clopidogrel que con aspirina (0.26% versus 0.10%, $p < 0.05$), mientras la hemorragia gastrointestinal severa fue más común en pacientes tratados con aspirina (0.71% versus 0.49%, $p < 0.05$). La neutropenia fue rara y menos frecuente en los pacientes tratados con clopidogrel. El sangrado fue poco común, siendo similar para aspirina y clopidogrel (9.27% versus 9.28%).[11]

La combinación de clopidogrel y aspirina, parece ser una promisoria y segura alternativa a la combinación de ticlopidina y aspirina para prevenir la trombosis de los *stents* coronarios.[12]

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

La activación de la glicoproteína Gp IIb/IIIa, receptor en la superficie plaquetaria, es la vía final común de la adhesión, activación y agregación plaquetaria.[1, 2, 4]

La activación de la plaqueta produce cambios en su forma y en la conformación del receptor de la Gp IIb/IIIa, de un estado no receptivo a uno receptivo del ligando. El receptor de la Gp IIb/IIIa se une a la molécula de fibrinógeno, el cual forma puentes con las plaquetas adyacentes y facilita la agregación plaquetaria. Los antagonistas del receptor de la Gp IIb/IIIa se unen a él bloqueando la unión al fibrinógeno y de este modo previenen la agregación plaquetaria.[4]

La activación de la plaqueta no solamente activa el receptor de la Gp IIb/IIIa, sino también la liberación de nuevos gránulos internos. Las plaquetas contienen morfológicamente dos gránulos secretorios distintos almacenados, en los cuales las sustancias son selectivamente segregadas: gránulos densos que contiene agonistas plaquetarios (adenosín trifosfato y serotonina) y gránulos alfa que contienen proteínas adhesivas (fibrinógeno, factor de Von Willebrand, P – selectinas), mitógenos (factor de crecimiento derivado de la plaqueta (PDGF), B-tromboglobulina, factor 4 plaquetario (PF4)) y proteínas que inhiben las lisis del coágulo endógeno (Inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-1)).

En vivo, la liberación de estos gránulos produce un aumento en la tasa de formación y tamaño del trombo oclusivo por agregación plaquetaria adicional y por potenciar la actividad coagulante de la plaqueta y el depósito de fibrina. De otra parte, el PF4 se une a la heparina y la inactiva, comprometiendo potencialmente la terapia anticoagulante.[2, 3]

Eptifibatide y tirofiban bloquean solamente el receptor de la Gp IIb/IIIa, mientras abciximab también inhibe el avb3 y el leucocito Mac-1. Un exclusivo atributo del abciximab es su alta afinidad para el receptor avb3. Este receptor es un importante mediador de adhesión celular, migración y proliferación, y ha sido implicado en diversos procesos tales como angiogénesis, metástasis tumorales y reestenosis. Tanto “in vivo” como “in vitro”, abciximab es capaz de inhibir las funciones mediadas por avb3 de las células de músculo liso y endoteliales. La inhibición de la migración y proliferación de las células de músculo liso vascular en el sitio de la injuria de la pared del vaso podría extender los beneficios de abciximab al disminuir la hiperplasia y controlar o limitar la reestenosis del vaso a largo plazo.[3]

La experiencia clínica inicial con bloqueadores IIb/IIIa ha sido con pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea.[1]

El estudio EPIC reportó que la administración de abciximab por 12 horas en pacientes de alto riesgo durante y después de intervención coronaria, adicional a la terapia convencional con heparina y aspirina, redujo a 30 días la incidencia de muerte, infarto del miocardio o revascularización urgente comparado con terapia convencional (35% de reducción, P<0.008).[21]

El estudio EPILOG mostró que el riesgo adicional para complicaciones de sangrado con abciximab observado en el EPIC puede ser eliminado reduciendo la dosis de heparina (56% de reducción en el punto final primario, P=0.001).[22] Además, en el estudio RAPPORT se confirma un beneficio con abciximab en la angioplastia primaria. Eptifibatide y tirofiban también han sido estudiados en intervención coronaria (IMPACT II y RESTORE, respectivamente). A diferencia de los hallazgos con abciximab, estos inhibidores específicos reversibles fueron asociados con un 16-18% de reducción en los puntos finales isquémicos a 30 días.[3] Estos inhibidores sintéticos también han sido evaluados en angina inestable, incluyendo los estudios PURSUIT (eptifibatide), PRISM y PRISM-PLUS (tirofiban) y PARAGON (lamifiban).[3, 7] En el primero, eptifibatide redujo el riesgo de muerte o infarto del miocardio de un 15.7% a un 14.2%. Similarmente, los otros 3 estudios de angina inestable indicaron reducciones en el riesgo de muerte o infarto del miocardio entre un 10 y un 27%. En el EPISTENT se extendió el beneficio de los bloqueadores IIb/IIIa a la implantación de los *stents*, reduciendo en un 51% el punto final primario (muerte, infarto del miocardio o revascularización urgente) sin incrementar el sangrado mayor.[3, 5, 7]

El efecto de abciximab puede ser suspendido por transfusión de plaquetas en caso de cirugía urgente. En una proporción pequeña de pacientes se desarrollan títulos de anticuerpo antiquimérico humano (HACA); estos anticuerpos no parecen estar asociados a hipersensibilidad u otras reacciones alérgicas, a un incremento en la incidencia o severidad de trombocitopenia o a efectividad disminuida en la agregación plaquetaria. Tales hallazgos sugieren que las indicaciones para readministrar el abciximab podrían ser las mismas que para la administración inicial.[3]

Antitrombínicos directos

A diferencia de los inhibidores de la trombina indirectos (Ej: heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular), los cuales se unen a los factores IIa y Xa, los antitrombínicos directos inhiben la formación de trombina de manera independiente a la actividad de antitrombina III y disminuyen primariamente la actividad de la trombina. Antitrombínicos directos como: hirudín, hirulog, argatrobán, efegatrán e inogratán pueden inhibir la trombina que se une al coágulo más efectivamente que inhibidores de la trombina indirectos.[4]

La trombina es el más potente activador plaquetario endógeno, por lo que los antitrombínicos ejercen un efecto antiplaquetario.[2]

Hirudín ha sido comparado con heparina en 3 estudios fase III: TIMI-9A , GUSTO IIa y HIT III,

pero estos estudios fueron suspendidos prematuramente por hemorragia intracerebral y sangrado mayor. Basados en esta información, investigadores del TIMI, GUSTO y HIT cambiaron sus protocolos de anticoagulación, con una reducción en la dosis de hirudín y heparina en el TIMI- 9B y GUSTO IIb, y cambio de activador del plasminógeno tisular a estreptoquinasa y de hirudín y heparina intravenosa a subcutánea en el estudio HIT-4. Sin embargo, estos tres estudios controlados aleatorizados no mostraron beneficio estadísticamente significativo del hirudín sobre la heparina en términos de mortalidad o reinfarto.[1, 2]

Triflusal

Es un ácido 2-acetoxi-4-triflúor o metilbenzoico con una estructura análoga al ASA, pero con propiedades diferentes, que estimulan la producción de óxido nítrico y de AMPc e inhiben la agregación plaquetaria inducida por la trombina.

El triflusal se administra por vía oral y se absorbe principalmente en el intestino delgado, y tiene una biodisponibilidad del 83-100%. Una vez se absorbe se une a proteínas plasmáticas en un 99%, tanto en animales de experimentación como en el hombre. Atraviesa bien las barreras orgánicas; sin embargo, debido a esta unión a proteínas plasmáticas, siempre se encuentra una concentración muy superior de triflusal en sangre que en tejidos periféricos.

El triflusal sufre de un proceso de desacetilación, transformándose en HTB, como principal metabolito activo. Es un inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa con menor potencia que el ASA, además de inhibir la fosfodiesterasa plaquetaria. El ácido acetilsalicílico, a la concentración que inhibe el 50% de la agregación plaquetaria en sangre total, produce una reducción de más del 60% tanto en la síntesis de tromboxano, como de prostaciclina; sin embargo, el triflusal y el HTB a las concentraciones que inhiben el 50% de la agregación plaquetaria tan solo reducen en un 20% la síntesis de prostaciclina.[8]

Los efectos adversos se presentan en el 8.3% de los pacientes y el 2.2% tienen que abandonar el tratamiento. Las molestias gástricas son el principal efecto adverso.[15]

La dosis de triflusal es de 600 a 900 miligramos orales al día, con una vida media de aproximadamente 48 horas. El estudio TIMS se realizó en 2.275 pacientes, los cuales se aleatorizaron para recibir ASA 300 mgs al día vs triflusal 900 mgs al día. Se demostró reducción del riesgo relativo del 19% en la aparición de ECV, pero una reducción marginal del riesgo de otros eventos vasculares. En estenosis carotídea, la reducción del riesgo relativo fue del 44%. La recurrencia de ECV fue similar en el grupo de triflusal y ASA. Se concluyó que el triflusal es igual al ASA para prevenir eventos vasculares y ligeramente superior en prevenir ECV, especialmente si hay estenosis carotídea.[8]

Bibliografía

1. *Fuster V, et al. Hemostasis, Thrombosis, Fibrinolysis and Cardiovascular Disease in Braunwald E. Heart Diseases. Philadelphia WB Saunders CO, 1997*
2. *Sabatine M, et al. Antiplatelet and Antithrombotic Therapy. Management of acute coronary syndromes. New Jersey: Humana Press, 1999*
3. *Jordan R, et al. Platelet Gp IIb/IIIa Receptors: the new tar-*

get in Cardiovascular Medicine European Heart Journal. 1999; (suplemento E); 1:E1

4. *Yeghiazarians Y, et al. Unstable angina pectoris. New Eng. J. Med. 2000; 342:101*
5. *Mazur W, et al. Antiplatelet therapy for Treatment of acute coronary syndromes. Cardiology Clinics. 1999; 17:345*
6. *Quinn M, et al. Ticlopidine and Clopidogrel Circulation. 1999; 100:1667*
7. *Verstraete M. Synthetic inhibitors of platelet glycoprotein IIb/IIIa in clinical development. Circulation 2000; 102:e76*
8. *Pineda M, et al. Terapia Antitrombótica. Cardiología. Colombia: Oficina de Publicaciones, Sociedad Colombiana de Cardiología. 1999*
9. *Hirsh J, et al. Aspirin and other platelet active drugs: The relationship between dose, effectiveness and side effects. Chest. 1992; 102 (suppl 4):327S*
10. *ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized Trial of Intravenous Streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988 ii 349*
11. *CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischacmic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348:1329*
12. *Berger P, et al. Clopidogrel versus Ticlopidine after intracoronary stent placement. 1999; J Am Coll Cardiol 1999 34:1891*
13. *Roth G, Calverley D. Aspirin, Platelets and Thrombosis: Theory and Practice. Blood 1994; 83:885*
14. *Cimminiello C, Toschi V. Atherothrombosis: The role of platelets. Eur. Heart J. 1999; 1 (Suppl A): A8*
15. *Castillo J, Martinez E. Trombosis, fármacos antitrombóticos y enfermedad cerebrovascular. Barcelona. J Uriach 1995*
16. *Bennett C, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine : a review of 60 cases. Ann Intern. Med. 1998; 128:541*
17. *Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al, and The studio della ticlopidina nell' Angina Instabile Group. Antipla telet Therapy with Ticlopidine in Unstable angina: A controlled multicenter clinical trial. Circulation 1990: 82:17*
18. *Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic Stroke. Lancet. 1989: 1:1215*
19. *Hass Wk, Easton JD, Adams HP, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients: Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. N Engl. J. Med. 1989; 321:501*
20. *Leon M, Baim D, Popma J, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coroanry-artery stenting. N Engl J. Med. 1998; 339:1665*
21. *EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. N Engl. J. Med. 1994; 330:956*
22. *EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. N. Engl. J. Med 1997; 336:1689*
23. *Bennett C, et al. Thrombotic Thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. N. Engl. J. Med, early release on line on april 20/2000 (to be published in the june 15/2000 issue)*

TÉCNICAS ACTUALES EN LA REVASCULARIZACIÓN QUIRÚRGICA DEL MIOCARDIO

Juan Fernando Vélez, MD.

Cirugía mínimamente invasiva

La primera referencia que se tiene sobre revascularización coronaria por toracotomía y sin la utilización de la circulación extracorpórea se remonta a 1967, cuando V. Kolessov en la URSS hizo una anastomosis de una arteria mamaria interna a una arteria obtusa marginal, el 25 de febrero de 1964 en el 1st St Petersburg Medical Institute.[1, 11] Luego vinieron las publicaciones de René Favaloro sobre la utilización de segmentos de safena el 9 de mayo de 1967 para hacer las revascularizaciones coronarias[2, 11] y después los trabajos de seguimiento a largo plazo de este tipo de cirugía por H. Garret.[3] En 1960 R Goetz hizo una anastomosis de arteria mamaria interna derecha a la coronaria derecha, y en 1953 V. Demikhov en la URSS realizó la primera anastomosis sin sutura (con tubo de acero inoxidable) entre arteria mamaria interna y la descendente anterior en perros.[11]

El desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva en los años 90 ha sido una consecuencia lógica del desarrollo de la cirugía toracoscópica y video-asistida a nivel del tórax, lográndose mantener el cumplimiento del objetivo fundamental, el cual es dar al paciente una revascularización adecuada con la menor morbimortalidad posible. En la actualidad hay multiplicidad de términos para referirse al tema: "cirugía mínimamente invasiva", que se refiere a la no utilización de la circulación extracorpórea y excepcionalmente implica la presencia de cirugía video-asistida;[4] ''OPCAB'' (off-pump coronary artery *bypass*), en el cual se utiliza la esternotomía como vía de entrada pero no utiliza máquina de perfusión);[22] "MIDCABG" (minimally invasive direct vision) y "LAST OPERATION" (left anterior small thoracotomy), que se refieren a la revascularización por una toracotomía pequeña y con el corazón latiendo. "Port-Access" (Heartport) es una cirugía realizada por una pequeña toracotomía ("oval-port") y con la ayuda de catéteres que permiten hacer oclusión aórtica en forma endovascular, dar cardioplejia y descomprimir el ventrículo izquierdo, haciendo la revascularización con el corazón protejido y en paro; este método no cumple con el principio básico de la cirugía mínimamente invasiva de la no utilización de la circulación extracorpórea.

La morbilidad y la mortalidad asociadas con la revascularización coronaria convencional se atribuye en gran medida a la circulación extracorpórea, el paro cardíaco con la utilización de cardioplejia, la hipotermia y la esternotomía, y es por esta razón que la cirugía mínimamente invasiva puede estar en primera instancia más que justificada al evitar estos factores de riesgo; está demostrada la menor incidencia de problemas neurológicos al hacer la cirugía con corazón batiente, observándose una menor disfunción cognitiva en comparación con los pacientes intervenidos con la ayuda de la circulación extracorpórea.[23] Desde el punto de vista económico se logran reducciones de costos muy importantes al disminuir los tiempos de hospitalización, los insumos requeridos y los períodos de recuperación de los pacientes. En la Tabla 1, se pueden observar algunas de las

diferencias entre la cirugía convencional y la mínimamente invasiva en los estudios de Subramanian,[5] Zenati,[6] Angelini[19] y Arom:[24]

Indicaciones

Las indicaciones dependen de la experiencia de los grupos quirúrgicos y de sus recursos tecnológicos, pero pueden considerarse los siguientes conceptos como normas generales y que se respetan por la mayoría de ellos:

Se recomienda hacer este tipo de cirugía en los pacientes que tienen arterias de más de 1.2 mm., con obstrucciones severas, arterias no calcificadas, arterias que no sean intramiocárdicas, arterias marginales obtusas largas y homogéneas, y arterias descendentes anteriores que no se encuentren inmediatamente por debajo del esternón.[7] Es una buena alternativa en pacientes que requieren reoperaciones de coronarias, especialmente si está obstruido un puente de safena a la arteria descendente anterior, y en pacientes con enfermedades concomitantes como problemas neurológicos, falla renal, infarto agudo de miocardio, *shock* cardiogénico, diabetes mellitus, ateroesclerosis severa de la aorta y EPOC.

Las posibles contraindicaciones de tipo técnico (dificultad de exposición) han sido prácticamente eliminadas con los nuevos dispositivos, los cuales permiten exponer cualquier vaso coronario manteniendo una adecuada estabilidad cardíaca. En los casos de gran dilatación cardíaca o inestabilidad eléctrica, es mejor evitar este tipo de cirugía debido a las dificultades que se presentan en la exposición cardíaca y a la alta posibilidad de desencadenar arritmias severas.[9]

Aspectos técnicos

El manejo intraoperatorio del paciente requiere de tratamiento con vasodilatadores y volumen hasta el momento en el cual se hace la exposición del vaso; en ese momento, se suspende el vasodilatador y se asocia un vasopresor, y se administra heparina a dosis de 1 ó 2 mg/Kg.; Buffolo en Brasil adiciona verapamilo en este momento de la cirugía,[10] y para mejorar la exposición, se cuenta con elementos simples

	CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA	CIRUGÍA CONVENCIONAL
Tiempo de estancia	2 ± 0.4 días	5.8 ± 2.5 días (5)
Transfusiones	0 unidades	1.4 ± 0.8 unidades (5)
Costos quirúrgicos	$ 1.960	$ 3.504 (5)
Costos totales	$ 7.400	$ 16.800 (5)
	$ 12.885 ± 1511	$ 21.260 ± 5.497 (6)
	$ 2.615 ± 953	$ 3.731 ± 1.169 (19)
	$ 15000 (OPCAB)-$17000 (MIDCAB)	$ 19000 (24)

Tabla 1. Diferencias económicas entre la cirugía de *bypass* convencional y la mínimamente invasiva.

de tracción: mechas o tiras de 50 cm por 3 cm que se pasan por el seno transverso y por detrás de la cava inferior, las cuales se fijan después de traccionadas a los campos operatorios y mantienen la posición del corazón;[9] luego se fija el lugar específico con el estabilizador cardíaco y se practica la anastomosis, haciendo control del flujo tanto proximal como distalmente en las arterias descendente anterior y coronaria derecha; en las otras arterias sólo se controla el flujo anterógrado mediante puntos de tracción con polipropileno 5-0 sobre tubos de silicona; se recomienda iniciar con la arteria más comprometida.[10] El flujo puede ser evaluado intraoperatoriamente con un flujómetro y una vez se confirma la permeabilidad de la anastomosis, se administra la protamina. Este es el protocolo empleado en cirugía minimamente invasiva por esternotomía en el servicio de Calafiore.[9] En los casos de cirugía por pequeña incisión, la diferencia está básicamente en el tipo de separadores para la disección de la arteria mamaria interna y separación de los arcos costales, y en algunos servicios, en la utilización de los tubos endotraqueales de doble luz para tener una mejor exposición en el tórax izquierdo.

Estabilizadores

Los estabilizadores cardíacos han cambiado en forma radical el concepto quirúrgico en cuanto a la dificultad de este tipo de cirugía para lograr anastomosis adecuadas. Los estudios de Subramanian y cols.[5] demuestran que la permeabilidad de los puentes realizados con la ayuda de estabilizadores es igual a la de los realizados con la cirugía convencional (96.2 % a las 36 horas P.O.). Existen dos tipos fundamentales: el «Octupus» que utiliza la succión activa para la estabilización de la coronaria y su tejido circundante, y el «horseshoe» que estabiliza por compresión directa. Son dos sistemas efectivos y su utilización depende del gusto del grupo quirúrgico.

Disección de la arteria mamaria interna

En la fase inicial del desarrollo de estas técnicas quirúrgicas, se tuvo duda en cuanto a la extensión de la disección de la arteria mamaria interna; la presencia de colaterales proximales que no eran ligadas en la disección y que podrían hacer un fenómeno de robo coronario, hacían preveer un mal futuro para este tipo de anastomosis, pero de acuerdo con los estudios de Calafiore y cols.[7] y Cremer y cols.[8] lo importante es obtener un pedículo lo suficientemente largo que impida las acodaduras y tensiones; el flujo de las colaterales ocurre en sístole mientras que el flujo en la arteria descendente anterior ocurre en diástole y por consiguiente no hay competición de flujos.

También se cuenta con separadores especialmente diseñados para hacer una disección más fácil; el diseño asimétrico de los brazos del separador, permite en su apertura crear un túnel visual hacia la mamaria interna proximal, al separar y empujar hacia abajo el 6º arco costal y al mismo tiempo separando y empujando hacia arriba el 5º arco costal, lográndose así hacer una disección lo más extensa posible de la arteria mamaria.

Resultados

En Brasil E. Buffolo[10] compara dos grupos de 30 pacientes cada uno operados con y sin cir-

culación extracorpórea, encontrando una permeabilidad de 93.4% en ambos (28 pacientes cada grupo); hubo un caso de oclusión y uno de estenosis en cada uno. También estudió las complicaciones post-operatorias. (Tabla 2).

A. Calafiore en Italia, muestra resultados de cirugía sin circulación extracorpórea y con conductos arteriales (cirugías realizadas en 1997 y 1998) en 227 pacientes divididos en dos grupos, así: grupo A, revascularizados sin circulación extracorpórea (122 pacientes) y grupo B, revascularizados con ayuda de circulación extracorpórea (105 pacientes). (Tabla 3).

Encontró además diferencias importantes en variables post-operatorias con valores de $p < 0.001$ en el tiempo de estadía en la unidad de cuidado intensivo (Grupo A:14.1 ± 7.1 horas vs. Grupo B:27.3 ± 36 horas) y el tiempo de estadía postoperatorio (Grupo A:4.1 ± 1.6 días vs. Grupo B:5.4 ± 2.4 días); no hubo diferencias importantes en el uso de inotrópicos, tiempo de ventilación asistida, sangrado y mortalidad.[9]

En cuanto a la cirugía de "Port access", el registro internacional publicado por Galloway

	Casos con CEC (689)	Casos sin CEC (378)
Arritmias	12.6 %	5.5 %
Pulmonares	9.7 %	3.2 %
Neurológicas	3.8 %	1.1 %
Infecciones	3.3 %	3.7 %
Infarto perioperatorio	4.4 %	4.8 %
Hemorragia	3.5 %	4.8 %

CEC = circulación extracorp.

Tabla 2: Complicaciones Post-operatorias en cirugía de revascularización coronaria sin *Bypass* cardiopulmonar.

	Pacientes operados con CEC	Pacientes operados sin CEC
Supervivencia a 9 meses	95.9 % ± 1.6 %	99.1 % ± 0.8 %
Libre de eventos a 9 meses	95.9 % ± 1.6 %	96.0 % ± 1.7 %
Permeabilidad (angiografía)[a]		98.9 % *

[a] = a 1 mes postoperatorio

* = 100% a la descendente anterior y 98.2% a las obtusas marginales

Tabla 3: Resultados en cirugía de revascularización coronaria con múltiples conductos arteriales, con y sin circulación extracorpórea.

muestra resultados alentadores: en un total de 583 pacientes se registra una mortalidad de 1%, accidentes cerebrovasculares en el 2.2%, infarto perioperatorio 1%, fibrilación auricular 5%, falla renal 0.2% y estadía post-operatoria de 4 días.[12] Rivakove estudió angiográficamente 32 pacientes después de la utilización de esta técnica y encontró una permeabilidad global de 96% y del 100% para los puentes a la descendente anterior.[13]

Revascularización todo arterial

La permeabilidad a largo plazo de los conductos venosos para revascularización coronaria se estima en un 50 % a los 10 años, resultado poco satisfactorio si se compara con la permeabilidad de la arteria mamaria interna a la descendente anterior que oscila entre 88% y 93 % a 10 años.[14] Los resultados actuales con la utilización de la arteria mamaria interna derecha son alentadores y a esto se asocia el renacimiento de la utilización de la arteria radial, lo cual ha conducido a la "revascularización todo arterial "como posible solución a la obstrucción temprana de los puentes. Se cree que con esta estrategia se puede prolongar la durabilidad de los puentes coronarios en comparación con las técnicas tradicionales en las que se utilizan puentes venosos.

Desde el punto de vista técnico, este tipo de cirugía es más demandante (en tiempo y calidad de disección y anastomosis), pero posiblemente sus resultados a mediano y largo plazo, justifican plenamente su realización.

Inicialmente se pensó en la posibilidad de que se presentara hipoperfusión coronaria en el intraoperatorio,[15] especialmente en pacientes con estenosis críticas, cardiomegalia o hipertrofia ventricular severa, y también , en la mayor morbilidad que podría determinar este tipo de procedimiento. Pero los resultados de los diferentes centros dedicados a la "revascularización todo arterial", han demostrado que estos riesgos no son mayores que los que se tienen al emplear la técnica tradicional y en ciertas ocasiones, pueden ser aun menores.[16]

En el aspecto técnico se debe comentar que existen dos tendencias para realizar la cirugía: con y sin circulación extracorpórea,[16, 9] encontrando en ambos grupos excelentes resultados a corto y largo plazo de acuerdo con los estudios angiográficos de control.

De los grupos que utilizan circulación extracorpórea, el de Tatoulis en Australia presenta resultados sorprendentes. Dentro de su protocolo de manejo es importante recalcar que no se utilizan arterias como la epigástrica inferior o la gastroepiplóica por problemas de espasmos y longitud; la cirugía se hace a 33º C utilizando cardioplejia enriquecida, vasodilatadores (nitroglicerina o milrinona) y en el postoperatorio inmediato recomiendan mantener presiones arteriales medias de 80 mmHg (presión sistólica > 110 mmHg), asociar ácido acetil salicílico indefinidamente y dar besilato de amlodipino por 6 meses. La mortalidad es de 0.7%, la incidencia de accidentes cerebro-vasculares de 0.8%, la de infarto perioperatorio de 0.8%, y la de infección esternal de 1.1%. La supervivencia actuarial a 5 años es de 93.8% ± 2.5%. La posibilidad de permeabilidad en los controles angiográficos de 961 conductos arteriales se muestra en la tabla 4.

Conducto	1 año	3 años	5 años
Mamaria Izquierda (620)	99 %	98 %	97 %
Mamaria Derecha (276)	96 %	94 %	89 %
Arteria Radial (65)	91 %		

Tabla 4: Posibilidad de permeabilidad de los diferentes conductos arteriales.

Con cirugía mínimamente invasiva la experiencia de Calafiore es muy buena; en un grupo de 122 pacientes no hubo mortalidad y la permeabilidad de los puentes al estudiar el 54.9% de los casos , fue de 98.9% (98.2% para ramas marginales obtusas) después de un período medio de 33 ± 35 días, y utilizando la clasificación de Fitzgibbon y cols. (grado A en el 98.4% de las anastomosis).[17, 9]

Las dudas actuales en las revascularizaciones arteriales se concentran en la permeabilidad a mediano y largo plazo de la arteria radial, pero hay referencias al respecto que sustentan su utilización. El estudio de Calafiore en 130 pacientes demuestra en los controles angiográficos en los primeros 15 días postoperatorios una permeabilidad de 100%, y de 94.1% en estudios de 6 a 14 meses.[18]

Láser transmiocárdico

Dentro de las nuevas técnicas de revascularización del miocardio, la revascularización transmiocárdica con láser es posiblemente la más discutida debido a la falta de una explicación clara de su mecanismo de acción. Fue introducida en 1986 por Mirhoseini y cols., y desde un principio se explicó su acción por la teoría de la permeabilidad de los canales. Existen otras teorías para explicar la forma de acción de la "revascularización con láser": la denervación del corazón impidiendo la sensación de dolor;[25] la destrucción de fibras miocárdicas, mejorando así la relación aporte/demanda; la neo-angiogénesis causada por la respuesta inflamatoria, y por último, la posibilidad de que se comporte como placebo. No existe en el momento una teoría satisfactoria para explicar los resultados benéficos de este procedimiento.

La creación de canales (perforaciones) en el miocardio implica dos procesos: lesión y cicatrización. El tamaño de la lesión puede hacer gran diferencia en el tipo de cicatrización que se presentará después; teniendo en cuenta observaciones del manejo con láser en cirugía de la piel, se sabe que a menor lesión, mejor cicatrización, y también que dependiendo del tipo de láser, la producción de hialurodinasa puede ser mayor, favoreciendo así el proceso de recuperación tisular. Posiblemente a esto se deba la diferencia encontrada en múltiples estudios utilizando diferentes tipos de láser.[20]

No hay duda de que inicialmente hay paso de sangre a través de los canales, pero casi inmediatamente y en la mayoría de ellos, se forman coágulos en su interior y es en este punto en donde comienza la discusión. Sustentar la permeabilidad posterior por intermedio de sinusoides es muy difícil debido a que la existencia de

canales que comuniquen el miocardio con la cavidad ventricular como ocurre en los ofidios, es poco probable en los mamíferos normales,[21] y a pesar del uso de los diferentes tipos de láser, los estudios de estos canales han demostrado la presencia en muchos de ellos de macrófagos, polimorfonucleares, fibroblastos y células endoteliales que los ocluyen (esto no ocurre en todos) y por consiguiente el flujo sanguíneo no existe a este nivel.[20] Entonces ¿qué pasa en los canales ocluidos? A las 3 semanas se encuentran llenos de tejido de granulación y fibrosis, apareciendo una red capilar con diámetros hasta de 5 micras; para poder dar circulación efectiva al miocardio, deberían estar interconectados entre sí y a su vez, a una fuente de sangre que hasta el momento no se ha demostrado que exista. De esta forma es difícil sustentar que los canales producen nueva perfusión. El estudio histopatológico de ellos muestra diferencias en la distribución del colágeno cuando se encuentran abiertos o cerrados (longitudinal y perpendicular respectivamente), y esto podría implicar diferencias en cuanto a la forma en que se aplica y al tipo de láser empleado; ¡no se sabe si es mejor tener canales abiertos o cerrados!

En resumen, la teoría de la permeabilidad de los canales no parece ser la que explique la mejoría observada en los pacientes, que de hecho se da.[26]

El procedimiento se recomienda en pacientes con angina intratable por otros métodos de revascularización, con enfermedad coronaria difusa, estenosis distales o coronarias muy pequeñas. Se puede utilizar en combinación con los otros métodos de revascularización para acceder a áreas de difícil manejo.

Para efectuarlo se requiere de la utilización de ecocardiograma intraoperatorio para confirmar la perforación miocárdica y se hacen sincrónicamente con la onda R, haciendo 1 canal / cm^2 de área tratada, preferiblemente hasta una distancia de 0.5 cm de las arterias coronarias mayores.

En el estudio de Diegeler[27] se informa sobre el tratamiento de 28 pacientes (16 pacientes sólo con láser y 12 pacientes con láser y cirugía); la angina mejoró en 1.6 +/- 0.3 grados (Clasificación de la Sociedad Cardiovascular Canadiense o CCS) ($p < 0.01$) y la capacidad de ejercicio mejoró en 17 pacientes y en promedio 26.5 +/- 6.5 watt ($p < 0.01$); estos resultados se mantuvieron durante el período de observación que fue de 6 meses y en muchos casos se encontró mejoría después de este período. La fracción de eyección no cambió sustancialmente y los estudios posteriores con talio no demostraron incremento de la perfusión en las áreas tratadas con láser pero sí se evidenció mejoría de los síntomas en 21 pacientes.

En estos pacientes, y como recomendación final, se debe continuar el manejo médico a dosis máximas de las drogas antianginosas, ya que no se sabe si la mejoría de la angina se debe a la imposibilidad de tener síntomas por la denervación cardíaca o si realmente hay una mejoría del aporte sanguíneo al miocardio. Se recomienda además hacer ejercicio controlado el cual podría, en teoría, estimular aún más la neo-angiogénesis mejorando los resultados a largo plazo.

En general y de acuerdo con múltiples estudios, hay mejoría de los síntomas (desaparición

de la angina) entre el 70% y el 90% de los casos, asociada a mejoría de la clase funcional, disminución de la ingesta de medicamentos y del número de hospitalizaciones.

Bibliografía

1. *Kolessov V. "Mamary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris". J Thorac Cardiovas Surg 1967; 54: 535-44*
2. *Favaloro R. "Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlussion". Ann Thorac Surg 1968; 5: 334-9*
3. *Garret H. "Aorto-coronary bypass with saphenous vein graft. Seven year follow up". JAMA 1973; 223: 792-4*
4. *Borst C. "Minimally Invasive Coronary Artery Bypass Grafting: On the Beating Heart and via Limited Access". Ann Thorac Surg 1997; 63: S1-5*
5. *Subramanian y cols. "Less Invasive Arterial CABG on a Beating Heart". Ann Thorac Surg 1997; 63: S 68-71*
6. *Zenati M y cols. "Resource Utilization for Minimally Invasive Direct and Standard Coronary Artery Bypass Grafting". Ann Thorac Surg 1997; 63: S84-87*
7. *Calafiore A y cols. "Left Anterior Descending Coronary Artery Grafting via Left Anterior Small Thoracotomy Without Cardiopulmonary Bypass". Ann Thorac Surg 1996; 61: 1658-65*
8. *Cremer J y cols. "Off-Bypass Coronary Bypass Grafting via Minithoracotomy Using Mechanical Epicardial Stabilization". Ann Thorac Surg 1997; 63: S79-83*
9. *Calafiore A y cols. "Multiple Arterial Conduits Without Cardiopulmonary Bypass: Early Angiographic Results". Ann Thorac Surg 1999; 67: 450 - 6*
10. *Buffolo E y cols. "Coronary Artery Bypass Grafting Without Cardiopulmonary Bypass". Ann Thorac Surg 1996; 61: 63-6*
11. *Olearchyk A ."Reminiscences of Vasilii I Kolesov". Ann Thorac Surg 1999; 67: 273-6*
12. *Galoway A y cols. "First Report of The Port Access International Registry". Ann Thorac Surg 1999; 67: 51-8*
13. *Rivakove G y cols. " Minimally Invasive port-access coronary artery bypass grafting with early angiographic follow-up: initial clinical experience ". J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115: 1101-10*
14. *Edmunds L. "Cardiac Surgery in the Adult".1a Edición. McGraw-Hill.1997. Pag. 512*
15. *Jones E. y cols. "Catastrophic consequences of internal mammary artery hypoperfusion".J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 98: 902-7*
16. *Tatoulis J y cols. "Total Arterial Coronary Revascularization: Techniques and Results in 3220 Patients". Ann Thorac Surg 1999; 68: 2093-9*
17. *Fitzgibbon G. y cols. "Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5.065 grafts related to survival and reoperation in 1.388 patients during 25 years". J Am Coll Cardiol 1996; 28: 616-26*
18. *Calafiore A. y cols. "Composite Arterial Conduits for a Wider Arterial Myocardial Revascularization". Ann Thorac Surg 1994; 58: 185-90*
19. *Angelini G. "Economic Outcome of Off-pump Coronary Artery Bypass Surgery: A Prospective Randomized Study". Ann Thorac Surg 1999; 68: 2237-42*
20. *Whittaker P. ''Transmyocardial Revascularization : The Fate of Myocardial Channels''. Ann Thorac Surg 1999; 68: 2376-82*
21. *Tsang J y Chiu R. "The phantom of ''myocardial sinusoids'': a historical reappraisal. Ann Thorac Surg 1995; 60: 1831-5*
22. *Boyd W. Y cols. ''Off-pump Surgery Decreases Postoperative Complications and Resourse Utilization in the Elderly''. Ann Thorac Surg 1999; 68: 1490-3*
23. *Murkin J y cols. ''Beating Heart Surgery: Why Expect Less Central Nervous System Morbidity?''.Ann Thorac Surg 1999; 68: 1498-501*
24. *Arom K y cols. ''Cost-Effectivennes of Minimally Invasive*

Coronary Artery Bypass Surgery". Ann Thorac Surg 1999; 68: 1562-6

26. *March R. "Transmyocardial laser revascularization with CO2 laser: one year results of a randomized, controlled trial". Seminars Thorac Cardiovasc Surg 1999; 11: 12-8*
27. *Diegeler A. "Transmyocardial laser revascularization using the Holium YAG laser for tretment of end stage coronary artery disease". Eur J Cardio-Thorac Surg 1998; 13: 392-397*

ENDOCARDITIS INFECCIOSA: VISIÓN QUIRÚRGICA – INDICACIONES DE CIRUGÍA

Sergio Franco, MD.

La endocarditis infecciosa (E.I.) es una enfermedad destructiva, de múltiples manifestaciones y de naturaleza constantemente cambiante. Su presentación clínica, historia natural, bacteriología, complicaciones y tratamiento han evolucionado desde los reportes clásicos de Osler a fines del siglo 19 hasta nuestros días, convirtiéndola en una patología que genera un compromiso multisistémico y consecuencias devastadoras sin un tratamiento adecuado y oportuno.

(Ver Fotos 4, 5, y 6 Pag 278)

La morbilidad en los pacientes con endocarditis infecciosa es el resultado de tres fenómenos: la destrucción valvular, la liberación de émbolos con siembra a distancia de tejido infeccioso desde las vegetaciones y la producción de complejos inmunes. De otro lado, la mortalidad es consecuencia directa de la falla cardíaca descompensada. Los avances recientes en los pacientes con diagnóstico de E.I. se han centrado en el estudio de la historia natural de la enfermedad, el pronóstico, la bacteriología, el diagnóstico y las indicaciones de tratamiento médico y quirúrgico.[1]

Incidencia / Etiología / Patogénesis

La E.I. ocupa el 4º lugar entre los síndromes infecciosos que atentan contra la vida; en los Estados Unidos se presentan unos 20.000 casos nuevos cada año. En la ciudad de Medellín, Colombia, se diagnostican aproximadamente de 35 a 40 pacientes nuevos por año.

La E.I. ocurre principalmente en pacientes con una enfermedad cardíaca preexistente, en los cuales por lo general hay historia de compromiso reumático de las válvulas cardíacas. En orden anatómico de afección, se compromete primero la válvula mitral, luego la aórtica, mitral y aórtica, tricuspídea y por último la válvula pulmonar. En los pacientes drogadictos (vía intravenosa), el compromiso del lado derecho del corazón es predominante y la afección de la válvula tricúspide ocupa el 60% de los casos, seguida de la válvula aórtica en el 30 % de ellos.

La E.I. se define como nativa o protésica, según el proceso infeccioso se genere en una válvula propia del paciente o en una prótesis mecánica o biológica previamente implantada. Puede ser además E.I. protésica temprana si se presenta la infección en los primeros 60 días de implantada la nueva válvula y su origen generalmente indica contaminación intrahospitalaria, o E.I. protésica tardía si se presenta luego de este tiempo y tiene la misma etiopatogenia que la E.I. nativa.[2]

Estimado de riesgo relativo de E.I. según lesiones cardiovasculares[3]

Riesgo Alto de E.I.: Válvulas cardíacas protésicas, enfermedades de la válvula aórtica, insuficiencia mitral, persistencia del conducto arterioso, defectos del septum interventricular, coartación de la aorta y síndrome de Marfan.

Riesgo Intermedio de E.I.: Prolapso de la válvula mitral, estenosis mitral pura, enfermedad valvular tricuspídea, enfermedad valvular pulmonar, endocarditis previa, hiperalimentación venosa o líneas de monitoreo que alcanzan la aurícula derecha, implantes protésicos intracardíacos no valvulares.

Riesgo Muy Bajo de E.I.: Defectos del septum interauricular, marcapasos cardíacos, lesiones cardíacas corregidas sin implantación de prótesis, placas arterioescleróticas, aortítis sifilítica.

Organismos causantes (Tabla 1)

Criterios diagnósticos

La variabilidad en la presentación clínica de la E.I. requiere de una excelente estrategia diagnóstica sensible para la detección de la enfermedad y específica para la exclusión de las otras formas de síndromes infecciosos. Los criterios de Duke combinan los datos clínicos y

MICROORGANISMO CAUSANTE	ENDOCARDITIS VÁLVULA NATIVA %	DROGADICTOS VÍA IV %	ENDOCARDITIS TEMPRANA VÁLVULA PROTÉSICA %	ENDOCARDITIS TARDÍA VÁLVULA PROTÉSICA %
Estreptococo	40-65	15	10	35
Viridans, alpha-hemolítico	35	5	<5	25
Strep. Bovis (grupo D)	15	<5	<5	<5
Enterococo faecalis (grupo D)	10	8	<5	<5
Otros estreptococos	<5	<5	<5	<5
Estafilococo	25-50	50-80	50	30
Coagulasa-positivo	23-40	50	20	10
Coagulasa-negativo	<5	<5	30	20
Bacilo aeróbico Gram negativo	<5	5	20	15
Hongos	<5	5	10	5
Bacterias misceláneas	<5	5	5	5
Diphtheroides, propionibacteria	<1	<5	5	<5
Otros anaerobios	<1	<1	<1	<1
Rickettsia	<1	<1	<1	<1
Clamidia	<1	<1	<1	<1
Infección polimicrobiana	<1	5	5	5
Endocarditis con cultivo negativo	10	5	<5	<5

Tabla 1. Frecuencia de presentación de diferentes microorganismos que causan endocarditis infecciosa.[4]

bacteriológicos con los hallazgos ecocardiográficos, los cuales permiten clasificar la E.I. como definida, posible o rechazada.[5-7]

Criterios mayores

1. Dos hemocultivos positivos para E.I. Generalmente incluyen los microorganismos típicos descritos para pacientes con E.I.: Estreptococo viridans, estreptococo bovis, gérmenes del grupo HACEK (Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, E.I.kenella, Kingeilla), estafilococo aureus o enterococo en ausencia de focos primarios.

2. Evidencia de compromiso endocárdico. El mayor peso diagnóstico se le da a 3 hallazgos ecocardiográficos: masas móviles y ecodensas unidas a las valvas o al endocardio, abscesos perianulares y dehiscencia reciente de una prótesis valvular.

Criterios menores

Enfermedad cardíaca predisponente o drogadictos intravenosos.

Fiebre: Temperatura > 38 grados centígrados.

Fenómenos vasculares: Émbolos arteriales mayores, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraneana, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway.

Fenomenos inmunológicos: Glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoideo.

Evidencia microbiológica: Cultivos positivos pero que no alcanzan los criterios mayores. Bacteremia o fungemia intermitente.

Hallazgos ecocardiográficos diferentes a los criterios mayores: El principal lo constituye la presencia de regurgitación valvular reciente.

En el diagnóstico de E.I. definitiva a través de los criterios de Duke se requiere de 2 criterios mayores, o 1 criterio mayor y 3 menores o 5 criterios menores.

A pesar de la mejoría en la identificación de los criterios de Duke, existen limitaciones y se están realizando varias modificaciones a estos, tales como el diagnóstico preciso de pacientes con endocarditis infecciosa y con cultivos negativos. Tales criterios serológicos deberán ser aplicados en circustancias en las cuales el organismo etilológico es de crecimiento lento, el paciente había recibido un ciclo incompleto previo de antibióticos, o los gérmenes requieren de medios de cultivo especiales. Además, se ha propuesto la expansión de los criterios menores, incluyendo en ellos la velocidad de sedimentación, la proteína C reactiva, la esplenomegalia y la hematuria microscópica.[8, 9]

Ecocardiografía

La ecocardiografía se constituye en el método diagnóstico de elección en la evaluación inicial y seguimiento del paciente con E.I. La combinación de ambos métodos, transtorácico y transesofágico, permite tener una aproximación diagnóstica cercana al 100 % en sensibilidad y especificidad en manos experimentadas.[10] Permite detectar y caracterizar las lesiones valvulares y su compromiso hemodinámico, determina el deterioro de la función ventricular, evalúa la presencia de abscesos y cortocircuitos intracardíacos, detecta de manera adecuada las vegetaciones, su tamaño, localización, movilidad y crecimiento en el tiempo. La ecocardiografía transesofágica tiene una mayor sensibilidad (80 – 100%) y especificidad (94%)

que la ecocardiografía transtorácica para la detección de extensión perivalvular de la infección y para la evaluación de cortocircuitos intracardiacos. (Figura 2.) Cuando ambos estudios son negativos existe un valor predictivo negativo del 95 %. Sin embargo, si aún persiste la sospecha clínica de una E.I. se puede repetir un segundo ecocardiograma transesofágico luego de 7 a 10 días de realizado el primero: este puede llegar a demostrar abscesos o vegetaciones que previamente no se habían encontrado.[11, 13]

Diagnóstico bacteriológico

El éxito en el tratamiento médico del paciente con E.I. depende de la correcta identificación y tipificación del germen causante de la enfermedad. La falla en cultivar el organismo ofendente se puede deber a inadecuadas técnicas microbiológicas, infecciones por organismos poco usuales y lo mas común, a la administración de agentes antimicrobianos antes de que los cultivos sean tomados, lo cual reduce la posibilidad de cultivos positivos en un 35- 40 %. La susceptibilidad antimicrobiana del organismo y la duración y naturaleza del tratamiento antibiótico previo determinarán en conjunto el tiempo durante el cual los hemocultivos estarán negativos.

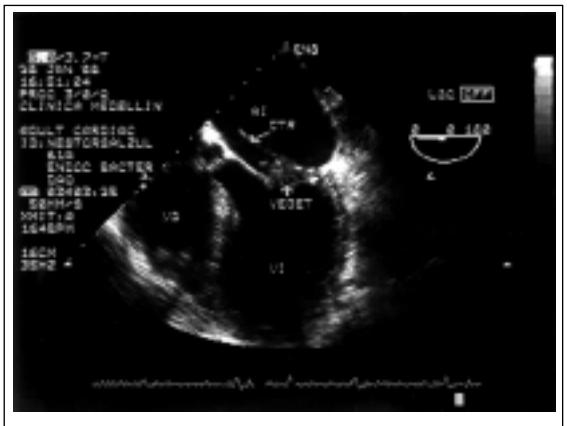


Figura 2. Ecocardiografía transesofágica. Vegetación móvil en la valva posterior de la válvula mitral.

Si los cultivos son negativos y las condiciones clínicas y hallazgos ecocardiográficos (evaluación continua) del paciente lo permiten, se deberá evitar una terapia antimicrobiana empírica e intentar nuevos hemocultivos 3 a 4 días más tarde, con el fin de obtener la mayor precisión diagnóstica del microorganimo causante y enfocar de esta manera una terapéutica antibiótica racional. El tratamiento antimicrobiano específico estará determinado por el germen implicado en la génesis del proceso infeccioso, y su grado de sensibilidad a los diferentes antibióticos existentes.[2, 4]

Indicaciones quirúrgicas

Se debe aplicar uno de los primeros principios recomendados en el abordaje quirúrgico de las infecciones: "Todo proceso infeccioso deberá ser adecuadamente drenado y no se dejarán materiales extraños en las zonas comprometidas". En el corazón esta situación es un poco diferente pues al someter las áreas infectadas a drenajes amplios, generalmente se requiere de la implantación de elementos extraños tales como prótesis, homoinjertos o xenoinjertos.

La toma de la decisión quirúrgica deberá ser realizada en forma individual en cada paciente teniendo en cuenta su estado hemodinámico, compromiso sistémico, embolismos, el microorganismo causante y los hallazgos ecocardiográficos, datos que en conjunto permitirán tomar la mejor decisión para el paciente.[14] A continua-

ción se describen las indicaciones quirúrgicas actuales con sus principales implicaciones.

a. Insuficiencia cardíaca congestiva

Entre las complicaciones de la E.I., la insuficiencia cardíaca congestiva, (ICC), tiene el mayor impacto deletéreo sobre el pronóstico global de la enfermedad, al estar asociada de manera directa con una mayor mortalidad. La falla cardíaca, secundaria por lo general a una insuficiencia mitral o aórtica aguda, puede presentarse de manera súbita luego de perforación de la valva de una válvula nativa o de una bioprótesis, puede ser secundaria a la ruptura de una cuerda tendinosa de la válvula mitral, puede deberse a una obstrucción de la válvula por vegetaciones o a la presencia súbita de cortocircuitos intracardíacos que se generan por la formación de tractos fistulosos o por la dehiscencia de válvulas protésicas. En endocarditis infecciosa de la válvula nativa, la falla cardíaca ocurre con mayor frecuencia en infecciones de la válvula aórtica (29%), que en infecciones de la válvula mitral (20%) o de la tricúspide (8%). La falla cardíaca también puede presentarse de manera insidiosa, a pesar del uso adecuado de antibióticos, como resultado de un empeoramiento progresivo de la insuficiencia valvular y de la disfunción ventricular.

El paciente con E.I. que desarrolla falla cardíaca congestiva refractaria tiene un mal pronóstico con un tratamiento médico aislado; esto significa que deberá evitarse por todos los medios posibles que la enfermedad cause disfunción ventricular. Retardar la cirugía hasta el punto de una franca descompensación ventricular incrementa de manera significativa la mortalidad operatoria, mortalidad que oscila del 6% al 11% en pacientes sin falla y del 17% al 33% en pacientes con falla cardíaca.

La decisión de operar un paciente con E.I. está determinada primariamente por la evidencia de descompensación ventricular progresiva y por la severidad de la falla cardíaca. En cualquier paciente la decisión de retardar la cirugía con el fin de extender el tiempo de la terapia antimicrobiana está asociado con el riesgo de una disfunción ventricular permanente. La incidencia de reinfección de una válvula protésica recién implantada oscila entre 2 – 3 %, la cual es mucho menor que la incidencia de mortalidad del paciente con E.I. y falla cardíaca descompensada, la cual puede ser tan alta como de 33%. Las cifras de mortalidad son aún mayores en el caso de pacientes con E.I. de la válvula aórtica nativa y que desarrollan falla cardíaca congestiva, cuya mortalidad con tratamiento médico es del 50 – 80 %.[15, 16]

El seguimiento ecocardiográfico es fundamental en la evaluación del deterioro ventricular y se constituye en una guía para la toma de decisiones en el manejo médico y quirúrgico. La ecocardiografía permite evaluar el tamaño ventricular, la movilidad de las paredes y la cuantificación de la insuficiencia valvular, correlaciona la severidad de la ICC con los hallazgos descritos y sugiere diversas características que constituyen al paciente en candidato a tratamiento quirúrgico.[11]

b. Microorganismo causante

En presencia de E.I. causada por microorganismos infectantes poco usuales, la intervención quirúrgica precoz se constituye en una

clara indicación en el manejo del paciente.[4, 17, 18]

Brucellae. Es un bacilo Gram negativo intracelular facultativo. La brucelosis es una enfermedad ocupacional entre veterinarios, matarifes, y manipuladores de animales.

Candida y Aspergillus. Son los responsables de la mayoría de las E.I. micóticas. Se presenta principalmente en drogadictos venosos, pacientes con válvulas protésicas y aquellos con catéteres centrales por largo tiempo. La E.I. de origen micótico deberá ser sospechada en este grupo de pacientes y en aquellos con hemocultivos negativos, presencia de grandes vegetaciones, infección metastásica, invasión perivalvular o compromiso embólico de grandes vasos.

Legionella. Se presenta principalmente en pacientes con válvulas protésicas. La indicación de cirugía en este grupo de pacientes está dada debido a que este germen esta asociado en un gran porcentaje con una severa incompetencia valvular. Este germen por lo general no es causa de embolismos a distancia.

Pseudomona. La *P. aeruginosa* es la responsable de la E.I. en la mayoría de los casos. Se presenta principalmente entre drogadictos intravenosos. Cuando la infección está localizada exclusivamente en válvulas derechas (tricúspide-pulmonar), puede ser manejada con tratamiento médico. Sin embargo, la terapia médica no es efectiva cuando este germen compromete las válvulas mitral y/o la aórtica, en cuyo caso el reemplazo valvular es mandatorio.

c. Riesgo de embolismo

La predicción de riesgo individual de embolismo es extremadamente difícil y para determinar la necesidad de cirugía por éste, es necesario evaluar cada paciente en forma particular y tener en cuenta variables como el tipo de microorganismo causante, la presencia de válvulas protésicas, el tamaño de las vegetaciones, la evolución ecocardiográfica de las mismas, la localización anatómica intracardíaca y el tiempo de evolución de la enfermedad.

La embolización sistémica puede ocurrir entre el 25 – 50 % de los pacientes con E.I. y se puede presentar en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, aunque la mayoría de los eventos embólicos ocurren durante las dos primeras semanas del proceso infeccioso, tiempo durante el cual el beneficio de la cirugía es mayor para tratar de evitar un evento embólico catastrófico, especialmente intracerebral. Con un tratamiento adecuado y exitoso, el riesgo de embolismo disminuye al 2% luego de la segunda semana de antibióticoterapia. Los émbolos pueden alojarse en lechos arteriales mayores, arterias coronarias, pulmón, bazo, intestino y extremidades. Se sabe que hasta el 65% de los eventos embólicos involucran el sistema nervioso central y de estos, el 90% se localizan en el territorio de la arteria cerebral media.

Según el microorganismo infectante, la mayor incidencia de complicaciones embólicas se presenta en pacientes con E.I. causada por *Candida* (indicación quirúrgica primaria) y por *S. aureus*, independientemente del tamaño de la vegetación.

Con relación al tamaño de las vegetaciones, el más alto riesgo de embolismo se presenta cuando éstas son mayores de 10 mm, asociación que es mayor cuando el paciente aún no ha experi-

mentado un episodio embólico. Si durante el tratamiento antibiótico y por seguimiento ecocardiográfico se visualiza crecimiento de la vegetación, el riesgo de embolismo duplica el riesgo esperado para el momento de la evolución.

En términos generales, las vegetaciones sobre la válvula mitral (y especialmente aquellas que se localizan en la valva anterior) tienen mayor probabilidad embólica que las vegetaciones sobre la válvula aórtica (37% vs 10%). Cualquier vegetación sobre una prótesis cardíaca se constituye en una indicación quirúrgica primaria, la cual usualmente deberá ser emergente.

d. Endocarditis valvular protésica

Es una clara indicación de cirugía precoz. Se define como E.I. protésica temprana aquella que se presenta en los primeros 60 días posteriores al reemplazo valvular. La mortalidad global de pacientes con E.I. es mayor cuando el compromiso se hace sobre una prótesis valvular, ascendiendo a un 20%, en comparación con la mortalidad por E.I. en una válvula nativa que oscila entre el 6 a 11%. En los pacientes con E.I. protésica se encuentran características diferentes: los gérmenes son más agresivos, el 60% de ellos pueden tener extensión perivalvular de la infección, tienen mayor porcentaje de complicaciones neurológicas, la penetrabilidad del antibiótico al anillo protésico (sitio de localización de la infección) está francamente disminuida y la presencia de abscesos perivalvulares son la regla. Si las condiciones hemodinámicas del paciente lo permiten se deberá suspender inmediatamente la anticoagulación con warfarina, anticoagularlo con heparina intravenosa e instaurar un régimen antimicrobiano específico durante 72 horas antes de llevar el paciente a cirugía.[19]

e. Extensión de la infección

La extensión perianular de la infección se presenta entre el 10 y 40% de los pacientes con E.I. de una válvula nativa y entre el 60 y 100% de aquellos con una válvula protésica. Debido al efecto de la presión intracardíaca, los abscesos pueden progresar y formar tractos fistulosos, bloqueos cardíacos o crear cortocircuitos intracardíacos. Este tipo de lesiones estructurales y fístulas intracardíacas son catastróficas para el paciente y aunque el impacto inicial pueda ser tolerado hemodinámicamente, requieren de una intervención quirúrgica urgente.[19, 20]

Situaciones especiales

Compromiso esplénico

El 40% de los pacientes con E.I. del lado izquierdo pueden presentar infartos esplénicos. Sin embargo sólo el 5% de ellos desarrollan un absceso del bazo. Los métodos diagnósticos más sensibles son la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear. Cuando se detecta un absceso esplénico el tratamiento definitivo es la esplenectomía y ésta deberá ser realizada antes del reemplazo válvular cardíaco debido al riesgo de infección de la prótesis valvular secundario a bacteremia desde el absceso.

Aneurismas micóticos

Son complicaciones poco comunes de la E.I., que se dan como resultado de la embolización séptica de vegetaciones a los vasa vasorum o al espacio intraluminal, con la subsecuente expan-

sión de la infección hacia la íntima y hacia la pared arterial. Se localizan principalmente en las bifurcaciones arteriales. Tienen mayor predominio en las arterias intracraneanas (hasta 5% de los pacientes con E.I.), seguido por arterias viscerales (aorta torácica, aorta abdominal y arterias renales) y arterias de las extremidades. Los aneurismas micóticos intracraneanos se deberán seguir mediante angiografía y tomografía y en un alto porcentaje se resuelven con el tratamiento médico antimicrobiano.

Sin embargo, si el tamaño del aneurisma es mayor de 10 mm o si progresa a pesar del tratamiento antibiótico específico, se deberá realizar una intervención quirúrgica por el riesgo de ruptura. La mayoría de los aneurismas micóticos extracraneanos tienen tendencia a la ruptura y de allí su indicación quirúrgica, una vez realizado el diagnóstico.

Complicaciones neurológicas

Entre el 10 y 20% de los pacientes con E.I. desarrollan complicaciones neurológicas secundarias, las cuales van desde pequeños aneurismas micóticos intracerebrales hasta un franco compromiso sistémico por un infarto intracerebral, hemorragia intracraneana o abscesos intracerebrales.

La mortalidad en este grupo de pacientes puede ser tan alta como del 40% y tiene una relación directa con la actividad del proceso infeccioso, especialmente en pacientes con endocarditis valvular protésica. El 75% de los gérmenes causantes son cocos Gram positivos (estreptococo y estafilococo), el 10% gérmenes Gram negativos y el 6% hongos. Se localizan preferentemente en válvulas izquierdas. La distribución entre compromiso valvular aórtico y mitral es sustancialmente similar, con una mayor predisposición no significativa de embolismo cerebral en pacientes con E.I. de la válvula aórtica.

En este grupo específico de pacientes, el punto de mayor controversia en la actualidad es cuándo se debe llevar a cirugía cardíaca un paciente con E.I. activa que esté bajo el efecto de una complicación neurológica. En esta decisión se deben tener en cuenta todas las indicaciones quirúrgicas cardíacas previamente mencionadas, la agresividad y actividad del germen infectante, la falla cardíaca refractaria, el riesgo de un episodio embólico nuevo o repetitivo, el tiempo de terapia antimicrobiana y el tiempo transcurrido entre el evento neurológico y la cirugía. Se deberá evaluar de manera crítica el grado de compromiso cerebral y la recuperabilidad del paciente. Los factores de riesgo preoperatorio que exacerban las complicaciones cerebrales son: la severidad de la complicación cerebral, el intervalo de tiempo entre cirugía y evento neurológico y la ICC refractaria. Cuando se tiene como único factor el tiempo transcurrido entre el evento neurológico y la cirugía, para la posibilidad de mortalidad hospitalaria y de exacerbación del compromiso cerebral, parece seguro recomendar la cirugía cardíaca luego de 2 semanas de ocurrido el evento intracerebral, pero no retardarla más de 4 semanas por el riesgo de un segundo embolismo.[21, 22] (Ver Tabla 2.)

Factores pronósticos

Los siguientes son factores predictores de mal pronóstico quirúrgico en el paciente con endocarditis infecciosa:

INTERVALO DE TIEMPO	MORTALIDAD HOSPITALARIA	EXACERBACIÓN CEREBRAL
24 horas	66.3%	45.5%
2-7 días	31.3%	43.8%
8-14 días	16.7%	16.7%
15-21 días	10.0%	10.0%
22-28 días	10%	10%
4 semanas	7%	2%
Más de 4 semanas		19.0%

Tabla 2. Intervalo entre cirugía cardíaca y complicación neurológica.

Insuficiencia cardíaca congestiva descompensada (III – IV NYHA).

Insuficiencia renal (creatinina sérica mayor de 1.9 mg/dl).

Edad > 65 años.

Pronóstico de mortalidad intrahospitalaria

Deterioro de la función ventricular izquierda.

Bloqueo cardíaco preoperatorio.

Enfermedad arterial coronaria asociada.

Cultivos positivos del espécimen quirúrgico.

Embolismo multisistémico.

Técnicas quirúrgicas

Existe un amplio arsenal quirúrgico en el tratamiento de los pacientes con E.I., el cual incluye reemplazo valvular con prótesis mecánicas, bioprótesis, homoinjertos, autoinjertos y anillos biológicos o sintéticos. De otro lado se cuenta con técnicas de reparo valvular mediante limpieza y reconstrucciones valvulares o a través de la aplicación de parches de pericardio autólogo o bovino, reparo de músculos papilares y cuerdas tendinosas. Cada una de las

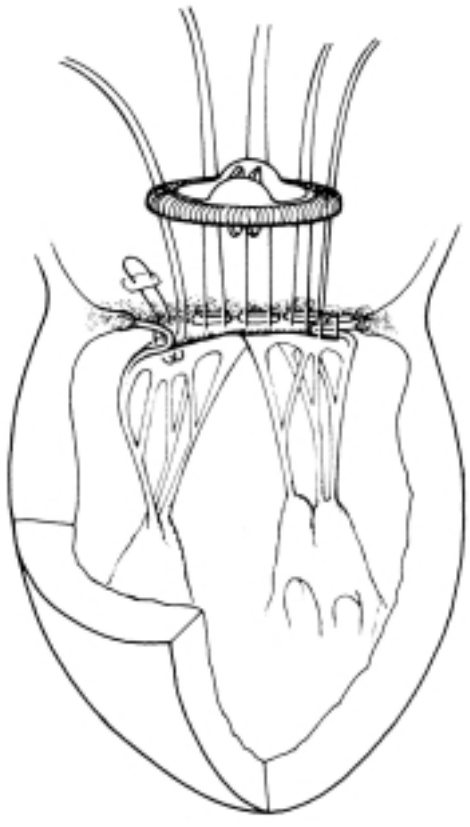


Figura 3. Válvula mecánica en posición mitral. Conservación del aparato valvular mitral.

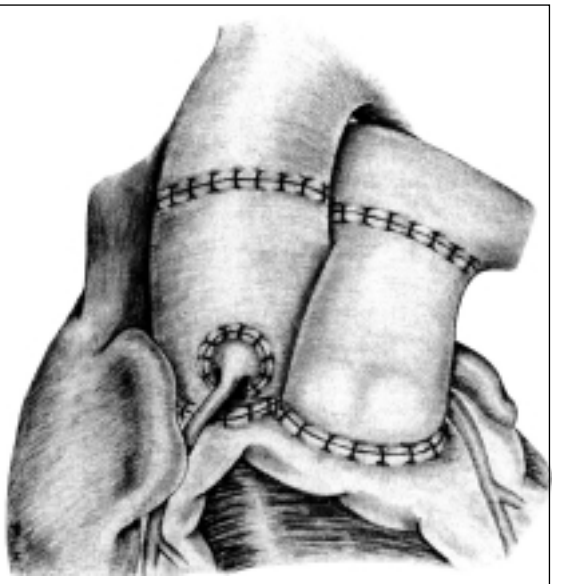


Figura 4. Cirugía de Ross. Autoinjerto pulmonar en posición aórtica y homoinjerto criopreservado en posición pulmonar.

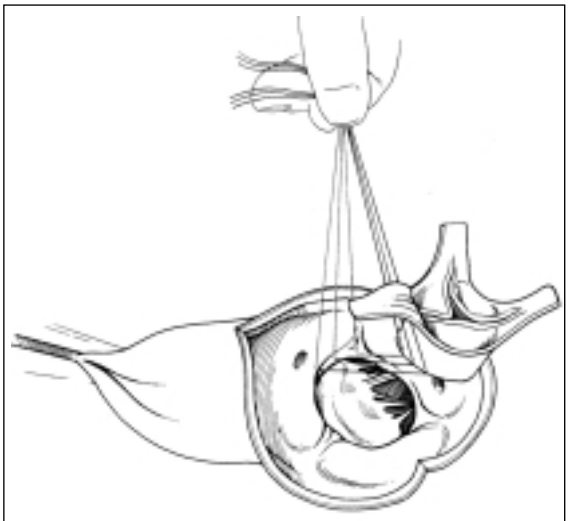


Figura 5. Homoinjerto en posición aórtica. Técnica de implante infracoronario.

técnicas disponibles en la actualidad tienen indicaciones precisas y su elección depende de la evaluación individual de cada paciente y de la experiencia que posea el grupo quirúrgico.[23, 25] (Figuras 3, 4 y 5)

Bibliografía

1. *Willis Hurst. et al. Infective endocarditis – diagnostic atlas of the heart. Raven press, NY. 1994; 320.*
2. *Bonow, R.; Ritchie J. Et aL. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. American college of cardiology – American Heart Association Task force. Circulation. 98: 1949. 1998.*
3. *Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, peter G, Zuccaro G Jr. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. JAMA. 1997; 277: 1794-1801.*
4. *Bayer et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation. 1998; 98: 2936*
5. *Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings: Duke endocarditis service. Am J Med. 1994;96:200-209.*
6. *Dodds GA, Sexton DJ, Durack DT, Bushore TM, Corey GR, Kisslon J. Negative predictive value of the Duke criteria for infective endocarditis. Am J Cardiol. 1996; 77: 403-407.*
7. *Nettles RE, McCarty DE, Corey GR, Li J, Sexton DJ. An evaluation of the Duke criterian in 25 pathologically confirmed cases of prosthetic valve infective endocarditis. Clin Infect Dis. 1997; 25: 1401-1403.*

8. Gagliardi JP, Nettles RE, McCarthy DE, Sanders LL, Corey GR, Sexton DJ. Native valve infective endocartitis in elderly and younger adult patients: comparison of clinical features and outcomes using the Duke criteria and the Duke endocarditis database. Clin Infect Dis. 1998; 26: 1165-1168.

9. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. Clin Infect Dis. 1997; 25: 713-719.

10. Shapiro SM, Young E, De Guzman S, Ward J, Chiu CY, Ginzton LE, Bayer AS. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. Chest. 1994; 105: 377-382.

11. DeCastro S, Magni G, Beni S, Cartoni D, Fiorelli M, Venditti M, Schwartz SL, Fedele F, Pandian NG. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. Am J Cardiol. 1997; 80: 1030-1034.

12. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, Drexler M, Meyer J. Clinical relevance of vegetation localization by transesophageal echocardiography in infective endocarditis. Eur Heart J. 1992; 13: 446- 452.

13. Blumberg EA, Karalis DA, Chandrasekaran K, Wahl JM, Vilaro J, Covalesky VA, Mintz GS. Endocarditis-associated paravalvular abscesses: do clinical parameters predict the presence of abscess? Chest. 1995; 107: 898-903.

14. Kenneth Franco - Advances therapy in cardiac surgery. Saint Louis - B. C. Decker inc -1999.

15. John Oswalt. Optimal treatment of native and prosthetic aortic valve endocarditis. in: Advanced therapy in cardiac surgery. Kenneth Franco. 1999. Chap 26; 245.

16. Derani J, OR szulakt. results of allograft aortic valve Replacement for complex endocarditis. Journal of Thorac and Cardiovasc Surg. 1997; 113: 285.

1994; 320.

17. Von Reyn CF, Arbeit RD. Case definitions for infective endocarditis. Am J Med. 1994; 96: 220-222.

18. Karchmer AW, Gibbons GW. Infections of prosthetic heart valves and vascular grafts. In: Bisno AL, Waldvogel FA, eds. Infections Associated With Indwelling Meducak Devices. 2nd ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1994: 213-249.

19. Prosthethic valve endocarditis. Seminars in thoracic and cardiovascular surgery, 1995 - Vol 7, No. 1. 1996

20. Lytle,B. et al. Surgical Treatment of Prosthetic valve endocarditis. Journal of Thorac and Cardiovas Surgery 1996; 11: 198.

21. Eishi,K.et aL. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multicenter Retrospective study in Japan: Journal of Thorac and Cardiovas Surgery. 1995; 110, 6:1745.

22. Tugtekin SM., et al. The influence of the interval between preoperative neurologic events and valve operations in patients with acute infective endocarditis. World Symposium on heart valve disease. London, England. 1999.

23. Moon MR, Stinson EB, Miler DC. Surgical treatment of endocarditis. Prog Cardiovasc Dis. 1997; 40: 239-264.

24. Mullany CJ, Chua YL, Schaff HV, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Orszulak TA, Danielson GK, Puga FJ. Early and late survival after surgical treatment of culture- positive active endocarditis. Mayo Clin Proc. 1995; 70: 517-525.

25. Gontijo, B. et al. Surgical management of acute aortic endocarditis using a porcine stentless valve. Aortic surgery symposium, New York, 1996.

TRATAMIENTO DE LA FALLA CARDÍACA CRÓNICA

Sebastián Vélez, MD.

La mortalidad de los pacientes con falla cardíaca sigue siendo alta, especialmente en estados funcionales avanzados (NYHA III y IV). El tratamiento está orientado a mejorar los síntomas y el estado funcional de los pacientes y ofrecer una mayor sobrevida retardando la progresión de la disfunción ventricular. Lograr el primer objetivo es, en términos generales, relativamente fácil, al menos durante un tiempo. Lograr una mayor sobrevida es menos sencillo. Para ello, es necesario comprender los mecanismos fisiopatológicos generales y de cada caso en particular, buscando corregir las alteraciones neurohumorales que puedan estar presentes y la causa de la disfunción ventricular, si es posible.

En primer lugar, y antes de iniciar el tratamiento, es necesario confirmar el diagnóstico de falla cardíaca. ¿Realmente el paciente se encuentra en falla cardíaca? ¿Es posible determinar el origen? ¿Qué tan avanzado es su estado? En la mayoría de los casos, con base en la historia clínica y los exámenes paraclínicos disponibles, es posible llegar a establecer el diagnóstico de manera acertada y determinar su probable origen.

Una vez establecido el origen de la falla cardíaca, debe tratar de determinarse la posibilidad de corregir ésta, por ejemplo por medio de revascularización miocárdica en caso de enfermedad coronaria, valvuloplastia o reemplazo valvular en caso de valvulopatía, etc.

Adicionalmente, debe establecerse la posible presencia de enfermedades o estados asociados que puedan precipitar o empeorar el cuadro, como anemia, tirotoxicosis, ejercicio excesivo, ingesta exagerada de sodio, infecciones, etc., ya que la corrección de éstos podría llevar a una importante mejoría clínica. Es necesario también interrogar sobre la administración de medicamentos que pueden producir empeoramiento, tales como anti-inflamatorios no esteroideos o corticoesteroides.

El seguimiento periódico, vigilando los signos y síntomas de descompensación es tal vez la medida más importante para el control de los pacientes, permitiendo restablecer el equilibrio de manera precoz, logrando una reducción en la tasa de progresión de la falla cardíaca hacia estadios terminales. No debe olvidarse la importancia que tiene el control del peso en los pacientes con falla cardíaca como una medida útil en la detección temprana de la retención hídrica, primera fase de la descompensación.

En el tratamiento de la falla cardíaca, además del uso de medicamentos, se emplean medidas de tipo no farmacológico que ayudan a disminuir los síntomas y mejorar la calidad de vida. Entre estas se destacan la reducción de peso en los pacientes obesos, la suspensión del consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias cardiotóxicas, y el control de la ingesta de sodio. Aunque los pacientes con falla cardíaca no deben hacer esfuerzos grandes o ejercicio intenso, deben ser motivados a mantenerse activos y participar en programas dirigidos de ejercicio aeróbico de acuerdo a su capacidad, siempre y cuando no se encuentren en fase de descompensación.

Además de tratar de lograr que los pacientes permanezcan en ritmo sinusal, es muy importante obtener un control adecuado de la frecuencia cardíaca, bien sea porque ésta se encuentra aumentada, como en presencia de

arritmias (ej. fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida) o taquicardia sinusal (ej. asociada a hiperactividad simpática), o en casos de bradicardia (ej. asociada a alteraciones en la conducción AV), con medicamentos o dispositivos apropiados para cada caso en particular, y de acuerdo con la etiología, lo cual puede hacerse con digitálicos, beta-bloqueadores, antagonistas del calcio, o la combinación juiciosa de estos, según el caso, o mediante el uso de marcapasos o dispositivos antiarrítmicos.

Desde el punto de vista farmacológico, los medicamentos que ejercen algún efecto sobre la actividad neurohumoral del paciente son aquellos que han mostrado mejores resultados en el tratamiento de los pacientes, mejorando sus síntomas y retardando la progresión de la enfermedad. Así, la intervención sobre los sistemas renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y simpático ha permitido mejorar notablemente el pronóstico de los pacientes afectados, independientemente de su estado y de la etiología de la falla cardíaca.

Aunque los diuréticos no han demostrado un efecto sobre la mortalidad de los pacientes, son necesarios en la gran mayoría de ellos para alcanzar un adecuado control de la retención hídrica, siendo muy importantes para lograr la mejoría sintomática. Por su perfil farmacológico, los diuréticos que actúan en el asa de Henle son los más útiles, conservando su efecto incluso en pacientes con función renal deteriorada. Aunque en la mayoría de los pacientes sólo se requiere de una dosis diaria de un diurético, en casos refractarios pueden ser necesarias dosis altas (las cuales pueden ser administradas en una sola dosis o varias dosis en el día, según el caso) o una combinación de diuréticos con diferente mecanismo de acción, en cuyo caso debe tenerse especial cuidado en el control de los electrolitos. Si se presenta poca respuesta a los diuréticos orales, pueden utilizarse diuréticos de asa por vía intravenosa, bien sea en bolos o en infusión continua en casos más severos. La dosis de los diuréticos usualmente se ajusta buscando eliminar la presencia de edema y normalizando la presión venosa yugular.

La introducción de los vasodilatadores para el tratamiento de la falla cardíaca marcó un avance fundamental al mostrar no sólo una mejoría clínica significativa sino una disminución notoria en la mortalidad de los pacientes. Particularmente, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) mostró posibilidades reales de modificar la evolución de la falla cardíaca en pacientes con cualquier grado de disfunción ventricular. Hasta el momento se han realizado estudios con gran variedad de estos medicamentos en un número muy importante de pacientes, con resultados concordantes. Se han llevado a cabo estudios en miles de pacientes con enalapril, captopril, lisinopril, quinapril, fosinopril, ramipril, zofenopril y trandolapril, de los cuales los cinco primeros han sido aprobados por la FDA para su utilización en pacientes con falla cardíaca (el ramipril está aprobado para el tratamiento de la falla cardíaca luego de un infarto agudo de miocardio). Los IECAs están indicados en todos los pacientes con disfunción ventricular sistólica, sintomáticos o no, usualmente acompañados de un diurético. Aunque generalmente se presenta algún grado de hipo-

tensión al iniciar el tratamiento con IECAs, ésta es casi siempre asintomática y no representa una contraindicación para su empleo. En aquellos pacientes que requieren dosis altas de diurético o presentan evidencia de depleción de volumen, el inicio de los IECAs debe ser particularmente cauteloso, siendo mejor hacerlo en un medio hospitalario, aumentando las dosis de manera muy lenta. También es frecuente que se observe un deterioro inicial en la función renal, el cual generalmente es leve y tampoco representa una razón para descontinuar el medicamento. Es frecuente la presencia de tos asociada al uso de IECAs, pero en un porcentaje importante de pacientes es posible lograr que la toleren a cambio del beneficio que se obtiene con su uso continuo. Debido al enorme beneficio que se logra con el empleo de estos medicamentos, deben hacerse todos los esfuerzos posibles para lograr la adherencia de los pacientes a su uso, retirándolos solamente cuando exista una verdadera causa para ello (intolerancia severa, angioedema, estenosis bilateral de la arteria renal). Debe tratar de alcanzarse la mayor dosis terapéutica posible, ya que no está claro si dosis intermedias o bajas tienen el mismo efecto que las dosis altas empleadas en los grandes estudios de sobrevida. Aunque algunos estudios muestran que hay protección a dosis menores, se observa que el efecto es mayor a dosis más altas (estudio ATLAS con lisinopril; Circulation 1999; 100:2312-8). Además, aunque el efecto benéfico de los I-ECAS parece ser de clase e independiente del perfil farmacológico de cada medicamento en particular, deben escogerse aquellos que se han empleado en estudios grandes y han demostrado un beneficio sobre morbilidad y mortalidad a dosis conocidas, las cuales deben ser la meta del tratamiento. (Tabla 1)

Debe insistirse a los pacientes que el efecto sobre los síntomas puede no ser evidente de inmediato, y que aunque éste no se logre, de todas formas se obtiene un retardo en la progresión de la falla cardíaca. El tratamiento con IECAs debe instaurarse de manera temprana, aunque se obtenga mejoría sintomática con otras medidas terapéuticas, dado su notorio efecto sobre la mortalidad de los pacientes tratados. Debido a la síntesis de angiotensina-II por medio de enzimas no ECA, tales como las quimasas, es posible que a pesar del uso de inhibidores de ésta los niveles de angiotensina II vayan aumentando paulatinamente, por lo

Medicamento	Dosis inicial	Dosis meta
Enalapril	2.5 mg c/12-24 h	10 mg c/12 h
Captopril	6.25-12.5 mg c/8-12 h	50 mg c/8 h
Lisinopril	2.5-5 mg/día	20 mg/día
Quinapril	5 mg/día	20 mg c/12 h
Ramipril	2.5 mg/día	10 mg c/12 h

Tabla 1. Dosis inicial y dosis meta de los IECAs en el tratamiento de la falla cardíaca.

cual estos medicamentos podrían perder efectividad con el tiempo, fenómeno conocido como "escape de la angiotensina". Por esta razón, se plantea la necesidad de bloquear el SRAA a otro nivel o combinando medicamentos que actúen sobre el sistema (ver más adelante).

Los estudios iniciales con vasodilatadores para el manejo de la falla cardíaca se realizaron con la combinación hidralazina-nitratos a dosis altas, demostrando una disminución en la mortalidad comparada con placebo. Esta combinación puede ser una alternativa en pacientes que por razones mayores no toleran los IECAs o en quienes están contraindicados, pero las altas dosis necesarias (hidralazina 50 a 100 mg cuatro veces al día y dinitrato de isosorbide 10 a 80 mg tres veces al día), las dificultades de adherencia al tratamiento y los efectos secundarios limitan las posibilidades de esta combinación.

Los betabloqueadores son otro grupo de medicamentos que ha producido un impacto notorio en la evolución de la falla cardíaca, no solamente desde el punto de vista sintomático, sino en la progresión de la enfermedad. Su efecto principal es el de interferir con el sistema simpático, bloqueando la acción de las catecolaminas, especialmente la norepinefrina, sobre el miocardio. Aunque en Europa han sido utilizados para el tratamiento de la falla cardíaca desde la década de los setenta, apenas en los últimos años se han realizado estudios que muestran su efecto sobre los síntomas y la sobrevida de los pacientes. Debe notarse que estos estudios se han llevado a cabo en pacientes que ya venían recibiendo diuréticos e IECAs, con o sin digitálicos. Los betabloqueadores llevan a un aumento en la fracción de eyección de los pacientes tratados, con aumento del gasto cardíaco y disminución de la presión en cuña de la arteria pulmonar, traducido clínicamente como mejoría de los síntomas de los pacientes. Además de la mejoría sintomática, el tratamiento con estos medicamentos retarda la progresión de la enfermedad, disminuye la frecuencia de descompensación y hospitalización, y aumenta la sobrevida. Hasta el momento, los betabloqueadores más estudiados en el tratamiento de la falla cardíaca son carvedilol, metoprolol y bisoprolol, sumando en total cerca de 10.000 pacientes evaluados. De estos, solamente el carvedilol ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la falla cardíaca. Todos los pacientes con falla cardíaca sistólica sintomática estable, clase funcional II ó III de la NYHA, deben ser tratados con un betabloqueador a menos que exista contraindicación para ello. En vista del impacto que producen en la sobrevida de los pacientes, deben ser formulados en etapas tempranas después del diagnóstico. Su inicio debe hacerse con dosis muy bajas, las cuales se van duplicando a intervalos semanales según la evolución del paciente, buscando, como en el caso de los IECAs, alcanzar dosis máximas. Aunque también se ve algún efecto con dosis menores, debe tratar de lograrse la dosis alcanzada en los estudios con un gran número de pacientes. (Tabla 2)

No hay estudios suficientes que permitan sugerir su empleo en pacientes descompensados o en clase funcional IV, por lo cual estos deberán ser estabilizados antes de ser considerados para este tratamiento. No se conoce tampoco el impacto del tratamiento en pacientes

Medicamento	Dosis inicial	Dosis meta
Carvedilol	6.25 mg/día	25 mg c/12 h
Metoprolol	6.25 mg/día	100 mg c/12 h
Bisoprolol	2.5 mg/día	10 mg/día

Tabla 2. Dosis inicial y dosis meta de los beta-bloqueadores en el tratamiento de la falla cardíaca.

con disfunción ventricular sistólica asintomática, aunque la fisiopatología hace pensar que probablemente se beneficien de su empleo. En las primeras semanas después de iniciar el medicamento, los pacientes pueden experimentar deterioro en su estado, con aumento de los síntomas y retención hídrica, lo cual generalmente puede contrarrestarse con un control más estricto de los líquidos e incrementando las dosis de diurético. En los pacientes que se deterioran inicialmente, los aumentos graduales en la dosis deben hacerse de manera aún más lenta. Para el empleo de estos medicamentos deben tenerse en cuenta las contraindicaciones usuales para su uso clínico (enfermedad broncoespástica, enfermedad arterial periférica, etc.). Después de iniciado el betabloqueador, la mejoría sintomática puede no ser inmediata, como en el caso de los IECAS, pudiendo tardar hasta dos meses; en aquellos pacientes en quienes no hay mejoría clínica adecuada aún se presenta algún efecto benéfico sobre la progresión de la enfermedad y la sobrevida. En casos de descompensación, generalmente es posible volver a estabilizar al paciente sin necesidad de suspender el medicamento, si acaso solamente disminuyendo transitoriamente la dosis formulada. Aunque puede producirse hipotensión al iniciar el betabloqueador, especialmente si se trata del carvedilol, ésta es asintomática generalmente y no representa una contraindicación para su uso. Debe prestarse particular atención a los posibles efectos sobre la frecuencia cardíaca y la conducción aurículo-ventricular, como es usual cuando se administran estos medicamentos. Como sucede con los IECAs, deben preferirse aquellos betabloqueadores que han mostrado efectos benéficos en los grandes estudios. Sin embargo, entre los betabloqueadores sí hay diferencias farmacológicas significativas de acuerdo a si son selectivos o no selectivos y si tienen efectos adicionales sobre otros receptores (como en el caso del carvedilol efecto alfa –vasodilatador– asociado). Se están llevando a cabo estudios que buscan evaluar si existen o no diferencias en los efectos dependiendo del betabloqueador utilizado.

Aunque los efectos de los digitálicos sobre el corazón se conocen desde hace muchos años, y se han empleado rutinariamente en el tratamiento de la falla cardíaca, su verdadero papel en el manejo de esta entidad ha sido discutido, especialmente en la presencia de ritmo sinusal. Es sabido que la administración de digitálicos a enfermos con falla cardíaca produce mejoría sintomática, y los pacientes pueden deteriorarse cuando el medicamento se suspende. Está claro que los pacientes con falla cardíaca en

fibrilación auricular deben recibir un digitálico, pues adicionalmente ayuda al control de la respuesta ventricular. En el único estudio controlado con placebo que ha evaluado los efectos a largo plazo del tratamiento de la falla cardíaca con digitálicos (estudio DIG; N Engl J Med 1997; 336:525-33) no se encontró efecto estadísticamente significativo sobre la mortalidad, aunque sí se demostró una disminución del 28% en el número de hospitalizaciones por falla cardíaca. En consecuencia, los digitálicos deben emplearse en los pacientes con falla cardíaca por disfunción sistólica que se encuentran en fibrilación auricular, o en aquellos en ritmo sinusal con gran cardiomegalia, o que a pesar del tratamiento con IECAs, diuréticos y betabloqueadores persisten sintomáticos o con S3. Al no influir en la progresión de la enfermedad o la sobrevida, no hay urgencia en empezar a usarlos tempranamente, a diferencia de lo que sucede con los IECAs y los betabloqueadores. No hay indicación actual para el empleo de los digitálicos en pacientes con disfunción ventricular asintomática. En el seguimiento de los pacientes con falla cardíaca tratados con digitálicos se recomiendan las medidas usuales de control (conducción aurículoventricular, potasio sérico, interacciones medicamentosas, etc.).

El uso de medicamentos inotrópicos diferentes a los digitálicos, no ha mostrado buenos resultados en el tratamiento a largo plazo de la falla cardíaca. En la mayoría de los estudios no sólo no se ha demostrado efecto benéfico, sino que la mortalidad de los pacientes tratados aumenta. En este momento, el tratamiento crónico con inotrópicos no juega ningún papel en el manejo de la falla cardíaca crónica, restringiéndose su empleo, por tiempo corto, a aquellas situaciones de descompensación aguda de difícil manejo. Las infusiones intermitentes de beta-agonistas como la dobutamina pueden ayudar a mejorar la hemodinamia de los pacientes, a expensas de una mayor mortalidad en el largo plazo. Sólo en casos refractarios al manejo usual podría considerarse la terapia inotrópica asociada, en pacientes con posibilidades de tratamiento más definitivo en etapas posteriores.

Aunque los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) actúan también sobre el SRAA, difieren notoriamente de los IECAs en varios aspectos, y no pueden considerarse intercambiables. Aunque está demostrado que en pacientes en falla cardíaca producen efectos hemodinámicos favorables, hay pocos estudios con estos medicamentos que evalúen el impacto sobre la mortalidad o la progresión de la enfermedad (los que están disponibles presentan resultados un poco contradictorios). En general, estos medicamentos deben considerarse como alternativa a los IECAs en aquellos pacientes con intolerancia (tos intratable) o contraindicación (angioedema) reales a estos, y no como terapia de primera línea. Dependiendo de los resultados de estudios en curso, se establecerá el papel real de estos fármacos en el manejo de la falla cardíaca, o de la posible combinación con IECAs (al actuar sobre sitios diferentes del SRAA).

La aldosterona es otro de los puntos finales del SRAA, pudiendo producir efectos adversos sobre el sistema cardiovascular, adicional a los producidos por la angiotensina II. Los antago-

nistas de ésta, espironolactona y similares, se han empleado también en el tratamiento de la falla cardíaca, adicionalmente al uso de IECAs.

Con su uso, se aumenta el riesgo de producir aumento en los niveles de potasio sérico, por lo cual se recomienda un control más frecuente y estricto de éste. Recientemente, el estudio RALES (N Engl J Med 1999; 341:709-17) evaluó un grupo de 1.663 pacientes con falla cardíaca avanzada tratados con espironolactona (25 mg/dia) versus placebo, adicional al manejo usual, incluyendo IECAs, demostrando una disminución estadísticamente significativa en la mortalidad, la frecuencia de hospitalización por falla cardíaca y su combinación, en los pacientes tratados. Siendo un medicamento fácil de usar, con bajo riesgo de complicaciones, se aconseja que los pacientes con falla cardíaca avanzada sean tratados de esta forma, además del tratamiento usual. Se desconoce si este beneficio se extiende a los pacientes con grados menores de la enfermedad. Se están diseñando estudios adicionales con este medicamento y similares que permitan clarificar su papel en el tratamiento de la falla cardíaca.

Los estudios con calcioantagonistas para el tratamiento de la falla cardíaca han sido desalentadores, al demostrar la mayoría de ellos un aumento en la mortalidad de los pacientes tratados, tal vez por el aumento en la actividad neurohumoral que producen secundario a su acción vasodilatadora. A esta premisa escapan los calcioantagonistas dihidropiridínicos amlodipino y felodipino, los cuales, aunque no han mostrado efecto benéfico sobre la progresión de la enfermedad o la mortalidad, tampoco han demostrado aumento en la mortalidad de los pacientes tratados. Con el amlodipino incluso se ha sugerido que pueda disminuir la mortalidad de pacientes con falla cardíaca por cardiomiopatía de origen no isquémico, hipótesis que se está estudiando en un gran estudio en curso (PRAISE II). En consecuencia, en el momento no existe ninguna indicación para el empleo de los calcioantagonistas en el manejo de la falla cardíaca. Está autorizada la utilización de amlodipino o felodipino en aquellos pacientes que por patología asociada requieran ser tratados con un calcioantagonista. Así mismo, aquellos pacientes que vienen recibiendo estos medicamentos al momento de serles diagnosticada la falla cardíaca pueden continuar recibiéndolos si se considera apropiado.

Aunque la muerte súbita es causa frecuente de mortalidad en los pacientes con falla cardíaca, no está claro cuál es el mecanismo que la produce. Aunque con controversia, las arritmias cardíacas han sido consideradas como posible causa para esta presentación. Sin embargo, el uso de antiarrítmicos (excluyendo a los betabloqueadores de esta discusión, según se presentó anteriormente) para el tratamiento de los pacientes con falla cardíaca no ha tenido resultados benéficos adecuados, especialmente con los del grupo I. A excepción de la amiodarona, el tratamiento de las arritmias con medicamentos ha mostrado un aumento en la mortalidad de los pacientes que los emplean. Incluso con ésta los resultados son discutidos, pues los estudios muestran resultados discrepantes. Con base en estas consideraciones, se sugiere que los pacientes en falla cardíaca que presenten arritmias ventriculares asintomáticas no deben ser tratados con medicamentos antiarrítmicos. En

caso de arritmias malignas o muy sintomáticas, o en casos urgentes de arritmias refractarias, deben emplearse luego de una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio. En pacientes en falla cardíaca con arritmias, debe hacerse una revisión muy cuidadosa del perfil electrolítico y hemodinámico del paciente, ajustando cuidadosamente la medicación discutida previamente como modificadora de la actividad neurohumoral, con lo cual un número importante de pacientes se estabilizará desde el punto de vista eléctrico. El control de las arritmias debe hacerse optimizando el tratamiento diurético (teniendo un adecuado control electrolítico) y vasodilatador, y probablemente con la adición de beta-bloqueadores. Si, por la persistencia de arritmias complejas de alto riesgo a pesar de estas medidas, se considera que los pacientes requieren del uso de un antiarrítmico, la amiodarona es el medicamento de elección. Sin embargo, durante el empleo de ésta deben tenerse presentes las precauciones conocidas, control de las funciones tiroidea, y hepática pulmonar. Se están llevando a cabo estudios con dispositivos antiarrítmicos para el tratamiento de los pacientes en falla cardíaca con arritmias severas o malignas, los cuales indicarán si esta puede ser una alternativa adecuada para el manejo de estos pacientes difíciles.

Es diferente el enfoque del paciente en falla cardíaca que presenta fibrilación auricular, en cuyo caso debe controlarse la respuesta ventricular de manera adecuada (digitálicos, beta-bloqueadores, calcioantagonistas no-dihidropiridínicos) y, si es posible, buscar la conversión a ritmo sinusal.

Aunque los pacientes en falla cardíaca tienen una mayor probabilidad de presentar eventos embólicos (sin ser muy alta, 1 a 3% por año), no está claramente definido el papel de los anticoagulantes en el manejo crónico. Aquellos pacientes que se encuentran en fibrilación auricular deben ser considerados para anticoagulación permanente con warfarina, manteniendo el INR entre 2 y 3. En los pacientes que están en ritmo sinusal son menos claras las indicaciones, pero aquellos pacientes que han experimentado eventos embólicos de origen cardiogénico, o tienen riesgo alto para presentarlos, deben considerarse para anticoagulación permanente. Los pacientes que presentan trombos intracavitarios asociados a fracciones de eyección muy bajas probablemente también deban anticoagularse, aunque no hay estudios que confirmen lo acertado de esta recomendación.

Hasta el momento se ha hecho referencia al tratamiento de la falla cardíaca por disfunción sistólica. El enfoque y tratamiento de la falla cardíaca secundaria a disfunción diastólica es diferente y más difícil, en parte porque no hay adecuados estudios aleatorizados u observacionales que orienten el manejo. Debe buscarse la causa de la disfunción, mejorándola en lo posible. Debe tenerse en cuenta que un porcentaje importante de pacientes con disfunción sistólica tiene también disfunción diastólica asociada. Según el caso, la administración de un betabloqueador puede ser de utilidad al disminuir la frecuencia cardíaca y aumentar la duración de la diástole. El verapamilo también podría ser de utilidad en este mismo sentido. Los diuréticos y los vasodilatadores deben emplearse con precaución, ya que pueden empeorar el cuadro.

Resumen del tratamiento (Tabla 3)

En pacientes asintomáticos con disfunción ventricular, se recomienda el tratamiento con IECAs por tiempo indefinido.

En pacientes sintomáticos, se recomienda iniciar con medidas no farmacológicas y control del sodio de la dieta, asociado a IECAs. En pacientes con retención hídrica o que persisten sintomáticos se adiciona un diurético, tiazídico o de asa según el caso y de acuerdo a la función renal. Debe considerarse la adición de beta-bloqueadores. Si los síntomas persisten, se asocian digitálicos y, si es necesario, se combinan diuréticos (tiazídicos más diuréticos de asa). En pacientes con enfermedad severa debe considerarse la administración de espironolactona a dosis de 25 mg al día. En caso de que aún no se presente mejoría adecuada, deben considerarse terapias adicionales con medicamentos de investigación, con otros vasodilatadores (¿nitratos?, ¿nitratos más hidralazina?), y en casos avanzados, los dispositivos mecánicos, las cirugías de soporte y remodelamiento ventricular y el trasplante cardíaco. En contados casos se emplearán amiodarona y warfarina.

Todos los pacientes:

IECAs
Diurético

La mayoría de los pacientes:
Beta-bloqueadores
Espironolactona (?)

Algunos pacientes:
ARA-II
Digitálicos
Amiodarona
Warfarina

Tabla 3. Resumen del tratamiento de la falla cardíaca crónica.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. *Packer M, Cohn JN. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. Am J Cardiol 1999; 83 (Suppl 2A): 1A-38ª.*
2. *The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of Heart Failure. Eur Heart J 1997; 18: 736-753.*

Este y el anterior representan informes de consenso de expertos que coloca en perspectiva razonable, de acuerdo a la evidencia actual, las opciones disponibles para el tratamiento de la falla cardíaca crónica. Documento de estudio indispensable.

3. *Gheorghiade M, Cody RJ, Francis GS, et al. Current medical therapy for advanced heart failure. Am Heart J 1998; 135 (Suppl): S231-S248.*
4. *O'Connor CM, Gattis WA, Swedberg K. Current and novel pharmacologic approaches in advanced heart failure. Am Heart J 1998; 135 (Suppl): S249-S263.*

Con la anterior, presentan excelentes revisiones enfocadas hacia el paciente con falla cardíaca avanzada.

5. *Guidelines for the evaluation and management of Heart Failure. Report of the American College of*

Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on evaluation and management of Heart Failure). JACC 1995; 26: 1376-98.

Importante documento que analiza las terapias disponibles hasta la fecha de publicación para el tratamiento de la falla cardíaca y establece el papel actual de cada una.

6. Kubo SH y Cohn JN. Long-term treatment of the ambulatory patient with Heart Failure. En : Smith TW, editor. Cardiovascular Therapeutics. 1a. edición. WB Saunders company, 1996, págs. 210-231.

Análisis general de las opciones terapéuticas en falla cardíaca, con base en los estudios que soportan cada una.

7. Smith TW, Kelly RA, Warner Stevenson L y Braunwald E. Management of Heart Failure. En: Braunwald E, editor. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5a. edición. WB Saunders company, 1997, págs. 492-514.

Revisión general del tema en una publicación de renombre.

8. Cohn JN. The management of chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 335: 490-498.

Resumen general del tema en artículo de revisión escrito por un experto.

9. Congestive Heart Failure: State of the Art. Deedwania PC, editor. Cardiology Clin 1994; 12: 1-166.

Excelente revisión general sobre el estado actual de la fisiopatología y el tratamiento de la entidad.

MANEJO QUIRÚRGICO DE LA FALLA CARDÍACA FINAL NO ISQUÉMICA ASOCIADA A INSUFICIENCIA MITRAL

Nelson Giraldo, MD.

En el deterioro de la función ventricular, la falla cardíaca final es el estadio en el cual los mecanismos compensatorios desaparecen y la curva hacia la muerte es cuestión de meses. (N.Giraldo)

Introducción

La falla cardíaca final es un problema médico grave, debido a que todavía no se conocen los mecanismos responsables de su aparición y prevención y a que aún no existe un método de manejo ideal. A causa de ello, anualmente hay un creciente número de pacientes nuevos diagnosticados y en espera de una solución a su enfermedad.

Las estadísticas de Estados Unidos muestran que cada año son diagnosticados 400 mil casos nuevos, de los cuales el 50% mueren antes de 5 años a pesar de un manejo médico adecuado. Ello expresa no sólo la magnitud del problema sino que también muestra cómo, en alguna forma, el tratamiento médico convencional no es aún el ideal para este tipo de enfermedad.

Más dramático aún es el hecho de que si este diagnóstico se hace en pacientes que están en clase funcional IV, el 40% de ellos mueren en el primer año a pesar del tratamiento médico, dando así un pronóstico sombrío sobre el manejo actual de esta patología con cualquiera de los métodos convencionales.[1, 2]

Tratamiento convencional: El transplante cardíaco

Para los pacientes en falla cardíaca refractarios al manejo médico, se ha tenido como norma de tratamiento el transplante cardíaco.

El transplante, a pesar de ser un método casi ideal de tratamiento, debe cumplir algunos requisitos para ser una solución definitiva al problema. Los pacientes con cardiomiopatía dilatada y falla cardíaca deben cumplir unos criterios de selección para ser canditados al transplante cardíaco entre los cuales la edad avanzada, la falla multisistémica y los factores socioeconómicos no favorables, son factores importantes en la decisión del procedimiento. Debido a que el número de casos diagnosticados va muy por encima del número de los posibles donantes, se puede deducir que ello sea también uno de los impedimentos principales para hacer de este tratamiento la solución al problema.

Además, el transplante cardíaco debe ser ejecutado en sitios donde haya un desarrollo de varias disciplinas médicas para asegurar no sólo el éxito del procedimiento, sino que los conocimientos derivados de esta tecnología contribuyan al avance de la ciencia médica.[3]

Otras alternativas para el tratamiento de esta enfermedad son: la cardiomioplastia con dorsal ancho, la cardiomioplastia de reducción ventricular izquierda (conocida como cirugía de Batista), la revascularización miocárdica y la plastia mitral.

Cardiomioplastia con dorsal ancho

Numerosos estudios investigativos sobre nuevas formas de contrapulsar el ventrículo izquierdo mostraron que el músculo dorsal ancho podía efectivamente hacer este trabajo. La energía requerida para esta contrapulsión

es de solamente un 20% a un 30% del trabajo ventricular izquierdo, lo cual es fácilmente hecho por el dorsal ancho.[4] Los estudios de cardiomioplastia con dorsal ancho han demostrado que este músculo se agota con la estimulación eléctrica crónica y los resultados para mantener un débito cardíaco adecuado no han sido siempre reproducibles. En los pacientes con falla cardíaca final, usualmente su fracción de eyección está por debajo del 30% y la fracción de eyección ideal para que la cardiomioplastia con dorsal ancho funcione es alrededor del 40% o más. El agotamiento muscular debido a la estimulación eléctrica crónica asociado a la fracción de eyección del 40% o más necesaria para una buena contrapulsación son factores determinantes para que el método no se halla popularizado.

Revascularización miocárdica

La cirugía de revascularización coronaria tampoco ha demostrado cambiar el pronóstico del corazón en falla. La reversibilidad de la disfunción miocárdiaca depende no sólo de la viabilidad de la célula sino también de la integridad de su membrana, de su capacidad metabólica (especialmente referente al metabolismo de la glucosa) y a su reserva inotrópica, todo lo cual no siempre es fácil de diagnosticar en pacientes con falla cardíaca final.[5]

Cardiomioplastia de reducción ventricular

Los estudios del doctor R. Batista en Brasil sobre la falla cardíaca final, demostraron que la cardiomioplastia de reducción iba seguida de sobrevida en aquel grupo de pacientes en los cuales se asoció el cambio valvular o la plastia mitral para corregir la insuficiencia mitral concomitante. La cardiomioplastia de reduccción, aunque remodela el ventrículo izquierdo y regresa su geometría de esférica a elíptica, tiene una alta mortalidad quirúrgica y en el post-operatorio inmediato. Sin embargo, sigue siendo una técnica aplicada a un grupo seleccionado de pacientes en sitios de investigación multidisciplinaria.

La reducción quirúrgica de la masa ventricular posterior entre los dos músculos papilares, es la base de la cirugía de Batista. Esta reducción puede también ser hecha por el cambio de orientación de la implantación de los músculos papilares en el anillo mitral, como veremos más adelante en el método de tratamiento que estamos exponiendo.

La insuficiencia mitral en la falla cardíaca

Para comprender cómo la plastia o el cambio de válvula mitral conservando su aparato valvular y subvalvular mejora a los pacientes en falla cardíaca, veamos cómo se desarrolla ésta en el curso de la enfermedad.

En 1970 Armour y Randa[6] habían descrito que el aparato valvular mitral formado por las valvas, el espacio entre las cuerdas tendinosas y los músculos papilares hacía parte de una asa interna del ventrículo izquierdo cuya asa externa era el anillo mitral, las fibras circulares del ventrículo y la base de implantación de los músculos papilares. Esta doble asa permite no sólo conservar la fisiología valvular, sino que también es responsable de la buena función ventricular. Cualquier mecanismo que alterara la eficiencia funcional de esta asa, traía como consecuencia la dilatación posterior

de la cara ventricular, contribuyendo en esta forma a dilatar el anillo y producir la insuficiencia mitral:

Una de las causas de descompensación en los pacientes con falla cardíaca final es la insuficiencia mitral; ésta es secundaria a varios mecanismos que describiremos más adelante y cuya corrección mejora el pronóstico de la enfermedad.

Causas de la insuficiencia mitral en la cardiomiopatía dilatada

En el curso de esta enfermedad, la aparición de los siguientes factores miocárdicos contribuyen en forma definitiva a la aparición de la insuficiencia mitral:

a) Alteraciones en la contractilidad segmentaria.
b) Disfunción de los músculos papilares.
c) Dilatación del anillo mitral.
d) Cambios en la geometría del ventrículo izquierdo, que de una forma elíptica cambia a una forma esférica.

Cambios en la geometría del ventrículo izquierdo

El cambio en la geometría del ventrículo izquierdo hacia una forma esférica, va asociado a un franco aumento de la tensión de pared con disminución de la función ventricular y por supuesto del débito cardíaco. Estos cambios en su geometría son debidos, como hemos dicho, a alteraciones del aparato subvalvular mitral, especialmente a nivel de los músculos papilares. Estas alteraciones morfológicas de los músculos papilares, impiden que la pared posterior del ventrículo izquerdo tenga una excelente contractilidad debido al papel preponderante que juegan ellos en dicho mecanismo.

Fisiología de la dilatación del anillo mitral

La dilatación ventricular en la cardiomiopatía va asociada a una dilatación del anillo mitral que es la causa final de la insuficiencia mitral. Los estudios del área valvular, del área del anillo, de la distancia de coaptación valvular en el plano ventricular y/o el volumen regurgitante, explican todos por qué la dilatación del anillo es la causa de la insuficiencia.[7] En los estadios iniciales de proceso de dilatación del anillo mitral las hojas valvulares tienen un marcado aumento del radio sugiriendo que inicialmente la hoja valvular se estira para amoldarse a la dilatación del anillo. Igual proceso ocurre con las cuerdas tendinosas y los músculos papilares, que se estiran para compensar la dilatación del anillo. Sin embargo, a medida que la dilatación ventricular progresa, se necesitaría más tejido valvular para una adecuada coaptación. Las hojas valvulares en esta situación coaptan pero no sellan, y se produce entonces una insuficiencia mitral mínima a moderada. La continua dilatación del anillo conlleva a la aparición de una insuficiencia más severa, como se ve en las fases avanzadas de la enfermedad.[8, 9]

Durante las fases tardías de la contracción ventricular el anillo mitral empieza a alargarse debido a un incremento en el tamaño de la aurícula izquierda. El anillo se contrae súbitamente en la parte inicial de la diástole debido al vaciamiento auricular en el ventrículo. Este mecanismo fisiológico normal, está alterado en

la cardiomiopatía dilatada con insuficiencia mitral debido al aumento del tamaño auricular por la insuficiencia mitral y a la mala contractilidad ventricular. Estos dos factores contribuyen, como hemos dicho, a perpetuar la dilatación del anillo.

Papel de los músculos papilares en la función ventricular

Hay evidencia de que los músculos papilares se acortan en un 20% de su valor diastólico durante la sístole y se relajan en igual valor en diástole, contribuyendo en esta forma a la contracción ventricular. Esto ha sido confirmado con mediciones del tamaño del músculo desde su base hasta el vértice, y de este vértice hasta el anillo mitral. La pérdida de este movimiento del músculo papilar en sístole por cualquier mecanismo (isquemia, ruptura o extirpación quirúrgica), trae como consecuencia disminución franca de la contractilidad de la pared ventricular en su cara posterior y cambios en la geometría del ventrículo izquierdo, que de elíptica se convierte en esférica, lo que asociado a un aumento de la tensión de pared, inicia una cascada de eventos que explican esta mala función ventricular.[10, 11, 12]

En resumen, podemos decir que el músculo papilar ayuda a la contracción ventricular al aproximar el ápex del ventrículo al anillo mitral, contribuyendo a acortar el eje largo del ventrículo y a conservar su geometría elíptica.

Estos mismos estudios muestran cómo la pared posterior del ventrículo izquierdo comprendida entre los músculos papilares, formada por fibras circulares, se contrae para conservar la función ventricular y su geometría, y este mecanismo contráctil de la pared posterior está mediado en parte por la contracción de los músculos papilares.

Relación entre los diámetros ventriculares y la supervivencia de los pacientes con cardiomiopatía dilatada

Conocer el pronóstico de los pacientes con cardiomiopatía dilatada, según el tamaño y morfología del ventrículo izquierdo, es importante para saber el estadio de la enfermedad en un paciente en particular.[13, 14, 15]

El diámetro del eje circunferencial medido ecocardiográficamente muestra que cuando los valores de medida están por encima de 7.6 cm hay un factor pronóstico de mortalidad antes del primer año.

La relación entre el diámetro del eje corto circunferencial y el diámetro del eje largo, concuerdan con la misma apreciación anterior.

El estrés de pared aumentado por encima de valores de 0.54 conlleva a las mismas conclusiones.

Los estudios demuestran que cuando los pacientes no tienen ninguno de los tres valores ecocardiográficos aumentados, la mortalidad a 5 años es de un 28%; cuando uno de los tres criterios está presente, la mortalidad se eleva al 60%; si dos de los criterios anteriores están presentes, la mortalidad es del 83% y si los tres criterios anteriores están presentes la mortalidad es del 100%.

La cirugía de cardiomioplastia de reducción intraventricular altera en el post-operatorio inmediato los diámetros anteriores, cambiando sustancialmente el pronóstico de esta enfermedad como lo demostraremos en nuestra casuística.

Teoría de la doble asa mitral

En 1970 Armour y Randal habían descrito que la válvula mitral formada por las valvas, las cuerdas tendinosas y los músculos papilares hacía parte de una asa interna del ventrículo izquierdo, cuya asa externa era el anillo mitral, las fibras circulares del ventrículo y la implantación de los músculos papilares, y que cualquier mecanismo que alterara la eficiencia funcional de esta asa traía como consecuencia la dilatación posterior de la cara ventricular, contribuyendo en esta forma a dilatar el anillo y a agravar la insuficiencia mitral. Hay pues una armonía en el funcionamiento de la válvula mitral y del aparato subvalvular con la contractilidad ventricular, lo que explica que el deterioro de la función ventricular sea una consecuencia de la ruptura o extirpación de los músculos papilares puesto que este efecto trae como consecuencia la pérdida de la armonía del asa mitral.[6]

Los conceptos anteriores habían sido esbozados desde el inicio de la cirugía cardíaca en 1950 por numerosos investigadores.

El doctor W. Lillehei demostró en 1960, en elegantes estudios experimentales y más tarde en pacientes, que si se conservaba el aparato valvular y subvalvular del enfermo con insuficiencia mitral la mortalidad quirúrgica disminuía de un 40% a un 14% y esta mejoría de la función ventricular era secundaria a la conservación del aparato valvular y subvalvular.[16, 17] Esta técnica fue abandonada debido a que los cirujanos tenían problemas en conservar el aparato valvular y colocar válvulas biológicas, las cuales eran de alto perfil y su funcionamiento era interferido por las cuerdas tendinosas no extirpadas; el tiempo quirúrgico era más largo que el de un simple cambio valvular y las técnicas de protección miocárdica aún no se habían perfeccionado, por lo cual los cirujanos optaron por extraer tanto la válvula mitral como el aparato subvalvular y colocar la prótesis biológica o la válvula mecánica sobre el anillo.

En 1977, cuando se introdujo la válvula de bajo perfil St. Jude, se encontró que su implantación permitía la conservación del aparato valvular y subvalvular y se reinició la conservación de estas estructuras durante el implante de la válvula mitral, tal como lo había propuesto el doctor Lillehei años atrás.[18, 19, 20, 21]

Todos estos estudios y observaciones revivieron la importancia de conservar el aparato valvular y subvalvular mitral durante la implantación de una prótesis y también la importancia de los músculos papilares para remodelar la pared posterior del ventrículo.[22, 23]

En ello se basó el doctor Randal R. Batista para eliminar la pared posterior del ventrículo izquierdo en el espacio comprendido entre los dos músculos papilares, sitio en el cual ocurre la mayor dilatación ventricular en la falla cardíaca final. Tal como lo dijimos anteriormente, con este procedimiento se mejoró la dilatación ventricular pero no se mejoró la insuficiencia mitral y sólo sobrevivieron aquellos pacientes en los cuales hubo una corrección asociada de la insuficiencia mitral.

Otros investigadores, entre ellos el doctor Enio Buffolo y el doctor Laurence H. Cohn, postularon la necesidad de eliminar la insuficiencia mitral asociada en estos pacientes con cardiomiopatía dilatada mediante la implantación

de una válvula mecánica y la reorientación del eje de los músculos papilares, los cuales se llevan hacia el trígono anterior y hacia el trígono posterior con el fin de disminuir el espacio entre los dos músculos papilares, procedimiento conocido como cardiomioplastia de remodelación ventricular, y que es el método de tratamiento que proponemos a continuación.

Cardiomioplastia de remodelación ventricular

Normalmente, la cirugía en la insuficiencia mitral severa con baja fracción de expulsión no se ha recomendado debido a la alta mortalidad post-quirúrgica, secundaria a una disminución franca de la función sistólica post-operatoria.[24, 25]

Las causas de la disminución de la función sistólica aún no son bien explicadas, pero parece que están relacionadas con la conservación post operatoria de la forma esférica del ventrículo y de su tensión de pared, con disminución de la fracción de acortamiento sistólico en presencia de un ventrículo que previamente tiene una disminución de su función.

Basados en los mecanismos conocidos y ya explicados del papel que juega la válvula mitral y su aparato subvalvular en la conservación de la función ventricular, se postuló que si se corregía la insuficiencia mitral con una prótesis biológica o mecánica y se remodelaba el ventrículo izquierdo mediante la reorientación de los músculos papilares hacia los trígonos anterior y posterior, se conseguía no sólo eliminar la insuficiencia valvular sino también un acortamiento en el eje longitudinal del ventrículo izquierdo, en una distancia igual a la que existe entre el borde de la cúspide y su inserción en el anillo mitral. Este cambio de orientación de los músculos disminuye la dilatación ventricular en la cara posterolateral y cambia entonces la configuración ventricular de esférica a elíptica, disminuyendo así la tensión de pared y mejorando el pronóstico de esta enfermedad. Esta cirugía produce también:

a. Estabilización del anillo mitral
b. Preservación de la geometría del ventrículo izquierdo
c. Un rápido remodelamiento ventricular
d. Mejoría en el posicionamiento de la sarcómera en la Ley de Frank Starling.

(Enio Buffolo).

Técnica quirúrgica

Describiremos someramente los pasos más importantes de esta técnica quirúrgica:

Esternotomía mediana. Canulación de la aorta ascendente y canulación venosa bicava. Pinzamiento de la aorta ascendente seguida de cardioplejia sanguínea anterógrada y retrógrada. Exposición del anillo mitral por vía posterior.

Una vez expuesto el anillo mitral se hace una incisión triangular en el centro de la valva anterior desde el borde libre hasta tres milímetros del anillo.

Separada así la valva anterior en dos segmentos, cada uno con el músculo papilar correspondiente, se unen éstos al trígono anterior y al trígono posterior con una sutura de prolene 3/0 SH acolchonada en felpa, acortando así el eje de los músculos papilares y más que ello, su orientación espacial en su base de implantación, con lo cual se disminuye la dis-

tancia entre los dos músculos papilares en la pared ventricular posterior. Esta maniobra quirúrgica de reorientar la implantación de los músculos inicia la remodelación ventricular hacia una forma elíptica en el post-operatorio inmediato.

Luego se colocan los puntos separados de poliéster con felpas sobre el anillo mitral conservando la valva posterior y sus cuerdas tendinosas. Estos puntos sobre el anillo van al borde libre valvular, lo que permite que al implantar la válvula el aparato valvular se encoja sobre sí mismo y sirva de refuerzo al anillo mitral. Esta maniobra acorta también la distancia entre el anillo y los músculos papilares, contribuyendo así a la remodelación ventricular. Por supuesto, la implantación valvular elimina completamente la regurgitación.

La diferencia con otros procedimientos es que en éste no hay resección de la pared posterior ventricular como ocurre en la ventrículoplastia de reducción. Se asegura una remodelación ventricular en el post operatorio inmediato que explica el por qué de los buenos resultados obtenidos en nuestros pacientes con esta técnica.[26] (Figura 1)

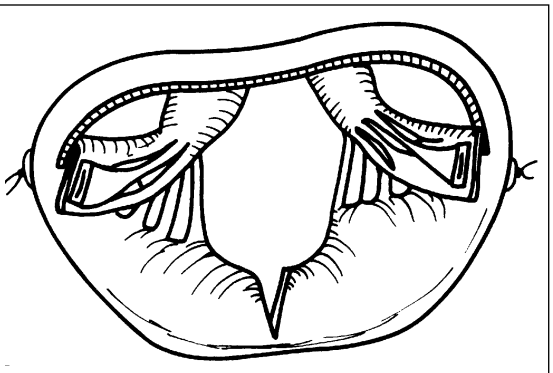


Figura 1. Los músculos papilares son reanastomosados al trígono anterior y al posterior, para producir un cambio espacial en la implantación de ellos y reducir la dilatación ventricular a nivel de la base de implantación.

Casuística

13 pacientes fueron sometidos a cirugía de remodelación intraventricular mediante la reorientación espacial de los músculos papilares durante el implante de la válvula mitral, con conservación de todo el aparato valvular y subvalvular.

Todos los pacientes estaban en clase funcional III y IV y en tratamiento médico crónico para su falla cardíaca.

La fracción de eyección fue menor del 40% y en algunos casos tan baja como el 15%. Este paciente con fracción de eyección del 15% se sacó de la lista de transplantes cardíacos para practicarle este procedimiento, debido a condiciones sociales que no lo hacían candidato al transplante.

La proporción por sexo fue de dos mujeres por un hombre. (Ver Tabla 1)

Resultados

Todos los pacientes han sobrevivido al procedimiento quirúrgico.

a) Un paciente con una fracción de eyección del 15%, compromiso renal y fiebre secundaria a la hipoperfusión sistémica, murió 15 días después de operado por falla renal. Sin embargo, el perfil hemodinámico en la primera semana fue excelente.

b) Un paciente con una fracción de eyección de menos del 30%, murió en la unidad de cuidados intensivos por complicaciones neurológicas.

Debido a que este procedimiento sólo lleva 8 meses de practicarse en nuestra institución, no es posible mostrar estadísticas a largo plazo. La remodelación ventricular se ha visto en forma inmediata en el primer mes de seguimiento, como puede constatarse en la reducción del diámetro meridional del eje corto, base fundamental para iniciar la remodelación ventricular. (Ver Tabla 2)

Conclusión

Si con el procedimiento quirúrgico propuesto la geometría del ventrículo izquierdo regresa a la forma elíptica normal y se corrige la insuficiencia mitral asociada, conservando el aparato valvular y subvalvular, se ha dado un paso fundamental para el manejo quirúrgico de la cardiomiopatía dilatada en los pacientes con clase funcional III y IV.

Casos clínicos grupo cardiovascular Clínica Medellín

Número de pacientes	13
Mujeres	9
Hombres	4
Fracción de eyección	< 40%
Edad promedio	54.9

Tabla 1: Edad promedio y fracción de eyección en los pacientes operados con la técnica de cardiomioplastia de remodelación ventricular.

Valores promedios ecocardiográficos pre y post operatorio

PARÁMETROS	PRE-OPERATORIO	POST-OPERATORIO
Eje corto	5.3	4.5
Eje largo	5.4	7.7
Relación C/L	0.98	0.58
Fracción de Eyección	25	35
Estrés meridional	131	120

Tabla 2: Promedio de los valores post-operatorios. Vemos una franca disminución del diámetro meridional eje corto que expresa la remodelación ventricular.

Bibliografía

1. *E. Buffolo. New treatment of heart failure personal communication. Sao Paulo, Brasil.*
2. *Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER,Tajik AJ, Brandenberg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 1981; 47: 515-31.*
3. *Conti JB, Mills R.M. Mitral regurgitation and death while awaiting cardiac transplantation. Am J Cardiol 1993; 71: 617-18.*
4. *Ray C.-J. Chiu, Ivan M. Bourgeois. Transformed muscle for cardiac assist and repair, Futura Publishing Company Inc. Mount Kisco, NY, 1990, Vol. 2.*
5. *T.F. Lüscher, M. Turina, E. Braunwald. Coronary artery graft disease, mechanisms and prevention, Springer-Verlag.*
6. *J.A. Armour and W. C Randall. Structural basis for cardiac function. American journal of physiology, Vol. 218, No. 6, June 1970.*
7. *Tsakiris AG, von Bernuth G, Rastelli GC, Bougeois MJ, Titus JL, Wood EH: Size and motion of the mitral valve annulus in anesthetized intact dogs. J Appl Physiol 30: 611, 1971.*
8. *Ormiston JA. Shah PM, Tei C, Wong M. Size and motion of the mitral valve annulus in man. 1. A two-dimensional echocardiographic method and findings in normal subjects. Circulation 1981: 64: 113-20.*
9. *Chester M., Boltwood, MD, Chuwa Tei, MD, Maylene Wong, MD, and Pravin M. Shah, MD. Quantitative echocardiography of the mitral complex in dilated cardiomyopathy: the mechanism of functional mitral regurgitacion. Pathophysiology and natural history-Miocardial disease.*
10. *Masashi Komeda, MD, PhD, Julie R. Glasson, MD, Ann F. Bolger, MD, George T. Daughters II, MS, Neil B. Ingels, Jr., PhD, D. Craig Miller, MD. Papillary muscle-left ventricular wall "Complex" Komeda et al.*
11. *Perloff JK, Roberts WC: The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. Circulation 46: 227, 1972.*
12. *Teakiris AG, Rastelli CC, De Amorin D, Titus JL, Wood EH. Effect of experimental papillary muscle damage on mitral valve closure in intact anesthetised dogs. Mayo Clin Proc 1970; 5: 275-285.*
13. *Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB Fetters JK, Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. Am J Cadiol 1984; 54: 147-52.*
14. *Pamela S. Douglas, MD, FACC, Robert Morrow, Alfred Ioli, Nathaniel Reichek, MD, FACC. Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. JACC, Vol. 13, No. 2. Feb 1989: 311-5.*
15. *Tatsuji Kono, MD, Hani N. Sabbah, Phdm FACC, Howard Rosman, MD, FACC, Mohsinn Alam, MD, FACC, Syed Jafi, MD, Sidney Goldstein, MD, FACC. Left ventricular shape is the primary determinant of fuctional mitral regurgitation in heart failure, JACC Vol. 20, No. 7, December 1992: 1594-8.*
16. *Lillehei CW, Levy JM, Bonnabeau RC. Mitral valve replacement with preservation of the papillary muscles and chordae tendineae. J Thorac Cardiovasc Surg 1964: 532-543.*
17. *R. Hetzer, G. Bougioukas, M. franz, and H. G. Borst. Mitral valve replacement with preservation of papillary muscles and chordae tendineae - Revival of a seemingly forgotten concept. The Thoracic and Cardiovascular Surgeon 31 (1883) 291-296.*
18. *Shigehito Miki, MD, Kenji Kusuhara, MD, Yuichi Ueda, MD, Masashi Komeda, MD, Yutaka Ohkita, MD, and Takahumi Tahata. Mitral valve replacement with preservation of chordae tendineae and papillary muscles. The Annals of Thoracic Surgery Vol. 45, No. 1, January 1988.*
19. *Dieter Hostkotte. Hagen D. Schulete, Wolfgang Bircks, Bondo E. Strauer. The effect of chordal preservation on late outcome after mitral valve replacement: A Randomized Study. Heart Valve Dis. Vol. 2, No. 2, March 1993.*

20. *Patrick Nataf, MD; Alain Pavie, MD, Frederique Jault, MD, Valeria Bors, MD, Christian Cabrol, MD, and Iradj Gandjbakhch, MD. Intraatrial insertion of a mitral prosthesis in a destroyed or calcified mitral annuls. Ann Thorac Surg, 1994; 58: 163-7.*
21. *Yasuko Yamaura, Kiyoshi Yoshida, Takeshi Hozumi, Takashi Akasaka, Yukikatsu Okada, Junichi Yoshikawa. Three-Dimensional echocardiographic evaluation of configuration and dynamics of the mitral annulus in patients fitted with an annuloplasty ring. J. Heart Valve Dis, Vol 6, No. 1, January 1997.*
22. *Carpentier AS, Chauvand JM, Fabiani JM, Deloche A, Relland J, Lessana A, d'Allaines Cl, Blondeau Ph, Piwnica A, Dubost Ch: Reconstructive surgery of mitral valve incompetence. Ten-year appraisal. J Thorac Cardiovasc Surg 79: 338, 1980.*
23. *Frederick Y. Chen, MD, PhD, David H. Adams, MD, Sary F. Aranki, MD, John J. Collins, Jr, MD, Gregory S. Couper, MD, Robert J. Rizzo, MD, Lawrence H. Cohn, MD. Mitral valve repair in cardiomyopathy. Circulation 1998; 98: II-127.*
24. *Borow KM, Lang RM, Neumann A, Carroll JD Rajfer SI. Physiologiy mechanisms governing hemodymanic responses to positive inotropic therapy in dilated cardiomyopathy. Circulation 1988; 77: 625-37.*
25. *Cosgrove DM, Stewart WJ. Mitral valvuloplasty. Curr probl cardio. 1989; 14:353-416.*
26. *Bolling SF, Deeb FM, Brunsting LA Bach DS. Early outcome of mitral valve reconstruction in patients with end-stage cardiomyopathy. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995: 109: 676-683.*

MANEJO EN URGENCIAS DEL PACIENTE CON TAQUIARRITMIAS

Eduardo Medina, MD.

El objetivo de este capítulo es permitirle a sus lectores un enfoque basado en la evidencia, confiable, rápido y práctico de los pacientes que llegan a urgencias con taquicardias.

Definición

Las taquiarritmias implican una frecuencia ventricular superior a 100 lpm. sin justa razón.

Clasificación

La clasificación de las taquiarritmias puede hacerse según diferentes criterios con implicaciones clínicas y terapéuticas:

Sitio de origen: Atrial, de la unión y ventricular.

Mecanismo: Automaticidad anormal, ritmos de gatilleo (trigger) y reentrada.

Electrocardiografía de superficie: De complejos QRS amplios o estrechos.

Presentación clínica: Con colapso hemodinámico o sin él.

A. Atriales
1. Fibrilación auricular
2. Flutter auricular
   a. Tipo I: frecuencia auricular <350 lpm.
   b. Tipo II: frecuencia auricular >350 lpm.
3. Taquicardia atrial
   a. Automática
   b. Por reentrada
   c. Por ritmos de gatilleo
4. Taquicardia por reentrada sino atrial
5. Taquicardia por reentrada nodal
   a. Variedad común
   b. Variedad no común
6. Taquicardias usando una o más vías accesorias
   a. Síndrome de Wolff Parkinson y White: Onda delta en el electrocardiograma y taquicardias
   b. Taquicardias ortodrómicas: Estimulación del ventrículo a través del sistema de conducción normal
   c. Taquicardias antidrómicas: Estimulación del ventrículo a través de la vía accesoria
   d. Taquicardias que utilizan más de una vía accesoria
   e. Taquicardias que utilizan vías accesorias con propiedades decrementales:
   - Taquicardia reciprocante de la unión o taquicardia de Coumel: La vía accesoria media la comunicación de ventrículo a aurícula.
   - Taquicardia de Mahaim o que utiliza fibras aurículo-ventriculares

B. Ventriculares
1. Taquicardias Idiopáticas
   a. Originadas en el Ventrículo Derecho (VD)
   - Del tracto de salida, endocárdicas
   - Del tracto de salida, epicárdicas
   - No originadas en el tracto de salida
   - Monomórfica repetitiva (Gallavardin)

   b. Originadas en el Ventrículo Izquierdo (VI)
   - Proveniente del Purkinje del fascículo posterior
   - Proveniente del Purkinje del fascículo anterior

- Del tracto de salida del VI, epicárdicas

2. Taquicardias en corazón cardiomiopático
   a. Displasia arritmogénica del VD
   b. Taquicardia Ventricular (TV) por reentrada en las ramas o interfasciculares
   c. TV isquémica

Diagnóstico

Las arritmias pueden enfocarse en urgencias con base en la historia clínica, el electrocardiograma y la respuesta a maniobras vagales.

I. Clínica

Nada puede reemplazarla, es barata, y con adecuado juicio indica la forma más eficiente y segura de enfocar al paciente.

A. Síntomas de bajo gasto

El mareo, presíncope y síncope pueden ser manifestación de bajo gasto como consecuencia de una frecuencia excesivamente baja o alta. Síntomas de palpitaciones o taquicardia favorecen esta última. Astenia y adinamia asociadas hacen que la intolerancia ortostática y las bradiarritmias deban descartarse en primer lugar. Considerar el síndrome de bradicardia taquicardia. Tener en cuenta que el síncope, asociado a enfermedad cardíaca, tiene una mortalidad anual de 35%.

B. Taquicardias y palpitaciones

Como su nombre lo indica, deben descartarse ritmos con alta frecuencia de origen auricular o ventricular y el Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural (STOP).[20, 21] El inicio y la terminación súbita sugieren taquicardias paroxísticas como reentrada nodal usando vías accesorias, reentra en el nodo AV (RNAV), etc.

C. Muerte súbita

Estos pacientes siempre deben ser evaluados por electrofisiología ya que la recurrencia de muerte súbita y la posibilidad de morir en la misma es muy alta.

Las siguientes posibilidades deben ser descartadas:

1. Taquicardia Ventricular (TV) o Fibrilación Ventricular (FV), se incluye el Síndrome de QT Largo y Síndrome de Brugada.
2. Taquicardia usando una vía accesoria con un período refractario anterógrado menor a 250 msgs. y preferencialmente en presencia de fibrilación auricular.
3. Bloqueo aurículo-ventricular (AV) en presencia de alteración en la conducción distal (bloqueo trifascicular, etc), que predispone muy bajo ritmo de escape (<30 lpm).
4. Otras bradi o taquiarritmias, menos frecuentes y casi siempre asociadas a otra deficiencia cardíaca como falla izquierda, etc.

D. Síntomas de patologías en otros sistemas

Principalmente en el sistema nervioso central, hipertensión endocraneana y accidentes cerebrovasculares, (particularmente hemorrágicos), pueden producir bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular y aun taquicardia ventricular.

II Electrocardiograma

Siempre intentar obtener las 12 derivaciones.

En taquiarritmias:

1. La onda P en ritmo sinusal: Si se observa crecida favorece el diagnóstico de taquicardia en la aurícula como fibrilación, flutter o taquicardia atrial.

2. La onda P en taquicardia: Si es positiva en derivaciones inferiores en presencia de una taquicardia por complejos estrechos, descarta la taquicardia por reentrada nodal y la taquicardia por movimiento circular (TMC).

3. El intervalo PR en ritmo sinusal:

a. Corto sin onda delta: Sin significancia clínica, se trata sólo de una entidad electrocardiográfica, sin alteraciones electrofisiológicas.

b. Corto con onda delta y taquicardia: Diagnóstico de síndrome de WPW.

c. Corto con onda delta y sin taquicardia en la historia: WPW asintomático.

d. Largo y con alteraciones en la conducción distal: Pensar en la posibilidad de TV por reentrada en las ramas.

4. La conducción distal (bloqueos de rama o fascículos):

Si es anormal indica que una taquicardia supraventricular puede tener complejos QRS anchos, igualmente hace imperativo pensar en la TV por reentrada en las ramas.

5. El complejo QRS:

Hallazgos de hipertrofia ventricular o enfermedad isquémica, aguda o crónica, sugieren taquicardia ventricular o fibrilación atrial secundaria a distensión de las fibras atriales por disfunción diastólica.

La onda épsilon, al final del QRS en la derivación V1 es una manifestación ECG de DAVD, indica TV como primera posibilidad.

Un segmento ST elevado en V1-V2 en condiciones basales o luego de cardiodesfibrilación o de infusión de ajmalina (o procainamida en su defecto), principalmente en un paciente resucitado de un episodio de muerte súbita o con un familiar con muerte súbita, hace pensar en el Síndrome de Brugada.[28]

Segun su duración, se clasifica en complejos estrechos (<120 msgs.) o amplios (≥ 120 msgs.), y se discutirán en forma separada posteriormente.

6. Complejos Ventriculares Prematuros (CVP)

a. De acoplamiento corto, en pacientes con muerte súbita, hacen pensar en el síndrome de QTc largo con acoplamiento corto.

b. También en el síndrome de QTc largo, si se observa un comportamiento de CVP repetido en el cual existe un incremento sucesivo en la amplitud de la onda T en forma progresiva, cuidado: puede ser la manifestación de este síndrome aun en ausencia de QTc prolongado.

c. Si un CVP precede una TV pueden suceder dos cosas: 1) Si la morfología del CVP es diferente a la de la TV sugiere una reentrada como mecanismo y 2) Si es igual (12 derivaciones), sugiere ritmos de gatilleo e isquemia asociada.

d. Hacer diagnóstico diferencial de complejos pre-excitados.

7. Taquicardias por complejos estrechos:

Se define como una duración menor a 120 msgs. en los complejos QRS durante taquicardia. Debe evaluarse:

La respuesta de la taquicardia a la maniobra de Valsalva (no se recomienda la presión ocular y previamente debe evaluarse la circulación carotídea y no hacerla si hay antecedentes de enfermedad cerebrovascular) con el ECG

corriendo durante la misma: aquellas taquicardias que tienen al NAV como componente esencial de su circuito, pueden detenerse. Las que no, pueden disminuir la frecuencia ventricular y permitirá ver con total claridad la continuación del ritmo auricular hasta que se reinicie la taquicardia nuevamente una vez que el efecto sobre el nodo cese.

La alternancia eléctrica se define como la diferencia de 1 mm en la misma derivada entre la amplitud del QRS en forma sucesiva. Si la frecuencia ventricular es menor de 180 lpm., sugiere TMC. A mayor frecuencia pierde especificidad (ver flujograma diagnóstico).

8. Taquicardia por complejos amplios:

Se define como aquella con un complejo QRS igual o mayor a 120 msgs. Hay estadísticas que demuestran que 85-90% de las taquicardias por complejos amplios son ventriculares. (Ver el flujograma)

Enfoque inicial

Aquí nos limitaremos al tratamiento que recibe el paciente en urgencias.

Los siguientes factores deben ser tenidos en cuenta: 1) ¿Hay o hubo compromiso hemodinámico o del sensorio? 2) ¿Existe documentación electrocardiográfica? 3) ¿Está el paciente bajo tratamiento farmacológico por otra patología como hipertensión arterial, enfermedad coronaria, falla cardíaca, etc.? 4) ¿Cómo están los electrolitos? 5) ¿Existen componentes de bradicardia y taquicardia? 6) En las taquicardias supraventriculares; ¿es el Nodo AV parte esencial del circuito?

En general para todos los pacientes, el tratamiento será cardioversión o desfibrilación si hay compromiso hemodinámico importante, siempre intentar obtener las 12 derivaciones del ECG de superficie, buscar en la historia estados comórbidos como HTA, falla cardíaca (evitar beta-bloqueadores), enfermedad coronaria(preferir beta-bloqueadores) para decidir droga de elección que mejore y no empeore ésta; corregir siempre el estado metabólico como electrolitos, gases arteriales, hormonas tiroideas, etc.; si hay componente de taquicardia y bradicardia tener presente que debe tenerse acceso a implante de marcapasos transitorio previo al tratamiento de la taquicardia o luego de su inicio. Esta arritmia hace parte de la presentación clínica de la enfermedad del Nodo Sinusal y puede cursar con bradicardia severa colapsante luego de la administración de medicamentos bradicardizantes.

I. Taquiarritmias Supraventriculares (TPSV)

Existen tres clases de taquiarritmias supraventriculares con diferencias que tienen relievancia para el tratamiento: 1) Las que tienen el Nodo AV como parte esencial del circuito, son las taquicardias por movimiento circular (TMC) usando una vía accesoria y la reentrada en el Nodo AV (RNAV); 2) Taquicardias en las cuales el Nodo AV no es parte esencial del circuito como la taquicardia atrial (TA) y el flutter atrial (FA) y 3) La fibrilación auricular (fa).

Las drogas útiles para estas taquicardias pueden clasificarse de la manera siguiente: 1) Aquellas que actúan en el Nodo AV, bloqueándolo o disminuyendo la conducción a través del mismo como la adenosina, el verapamilo, el diltiazem, los beta-bloqueadores, la digital, la propafenona, el sotalol y la amiodarona (todas

las TPSV se benefician de ellas, ya que disminuyen la frecuencia ventricular, uno de los objetivos del tratamiento). 2) Drogas que actúan disminuyendo la automaticidad del tejido auricular como los beta-bloqueadores. 3) Drogas que actúan prolongando la refractariedad como la propafenona, la procainamida, la amiodarona y el sotalol, muy útil en la fa y el FA.

Así, el tratamiento de las TPSV del grupo 1 se hace con drogas que actúan en el Nodo AV, parando la taquicardia; para las del grupo 2 se pueden usar los tres grupos de drogas según la taquicardia específica y el objetivo buscado (más difícil obtener ritmo sinusal): En la TA es de elección el uso de beta-bloqueadores, en el FA drogas que disminuyan la frecuencia ventricular y que prolonguen la refractariedad, frecuentemente requieren terapia eléctrica asociada (sobre-estimulación o cardioversión).

1. Si llega con muerte súbita, decidir reanimar. Raro, casi exclusivamente aquellos con respuesta ventricular muy alta secundaria a fibrilación auricular y vía accesoria con un período refractario anterógrado corto y taquicardias con frecuencia ventricular mayor a 240 lpm. y síndrome de conducción acelerada por el nodo. Ver enfoque de las taquiarritmias ventriculares para pacientes resucitados, aquí también se aplica.

2. Con compromiso hemodinámico (choque) y del sensorio severo asociado (no responde a estímulos dolorosos): Colocar las palas del cardiodesfibrilador para diagnóstico inmediato y si se confirma TPSV intentar cardioversión con 200 J; si no responde, iniciar maniobras básicas (MBR) y avanzadas de resucitación cardio cerebro pulmonar (CCP), y descargar nuevamente con 200-300 y 360 J. progresivamente.

3. Con hipotensión y compromiso moderado del sensorio: Confirmar diagnóstico, si es TPSV tomar ECG de 12 derivaciones, simultaneamente preparar adenosina 12 mgrs. para infusión directa, si no se dispone de adenosina, cardioversión. Si ninguna está disponible, colocar líquidos a chorro si no hay peligro de edema pulmonar; si la presión arterial y el estado de conciencia mejoran, usar en primera instancia digoxina, o beta-bloqueadores (idealmente esmolol, de acción ultracorta[12]) o verapamilo.[12, 19]

4. Sin compromiso hemodinámico: Si el Nodo AV es parte esencial del circuito la primera elección es el verapamilo, luego adenosina, betabloqueadores y digital. La digital no debe usarse en pacientes con sospecha o certeza de una vía accesoria que conduzca anterógradamente. Si en el Nodo AV no es parte esencial, beta-bloqueadores en la TA y amiodarona en el FA sola o asociada a otras drogas que bloqueen el Nodo AV.

5. En caso de fibrilación auricular el tratamiento está enfocado a tres objetivos:

a) Disminuir la frecuencia ventricular: Es una urgencia que requiere decisión inmediata en caso de respuesta ventricular muy alta que produzca compromiso hemodinámico.

Rápidamente cardiovertir e iniciar droga que ayude a mantener el ritmo sinusal (ver próximo numeral). Si no hay compromiso hemodinámico, usar droga que disminuya la conducción por el Nodo AV como los beta-bloqueadores, calcio antagonistas o digoxina (digoxina si hay sospecha de compromiso de la función sistólica ventricular, evitarla si se sospecha WPW),

debe asociarse a droga que produzca conversión a ritmo sinusal, luego de evaluar si hay indicadores de la probabilidad de reversar a ritmo sinusal.

b) Conversión a ritmo sinusal: Farmacológica o eléctrica.

Los indicadores de reversión exitosa son: una evolución de la FA menor de un año, aurícula izquierda de menos de 6 cms. de diámetro y ausencia de causa o reversión de la existente. Puede usarse en Colombia la procainamida, la propafenona, el sotalol, y la amiodarona. La digoxina no tiene utilidad.[16]

La cardioversión a ritmo sinusal por cualquiera de los dos métodos tiene el riesgo de embolismo; para evitarlo el paciente debe tener: 1) Una FA reciente (<48 hs.,[17] el riesgo de un fenómeno embólico es < 1), en ocasiones no es confiable el tiempo de evolución, si no hay cardiodesfibrilador disponible y se requiere remitir, anticoagular el paciente con heparina previamente; 2) Anticoagulación crónica si la FA no es reciente por un mes antes y después de la cardioversión eléctrica; o 3) Descartar trombos auriculares por ETE (Ecocardiografía Transesofágica). Además, idealmente el paciente debe estar bajo efecto pleno de droga antiarrítmica y debe estar en perfecto estado metabólico (electrolitos y gases).

La cardioversión eléctrica en condiciones adecuadas (párrafo previo) tiene el más alto porcentaje de conversión y bajo riesgo. En 1.152 pacientes sometidos a cardioversión farmacológica o eléctrica hubo sólo 5 muertes, todas asociadas a quinidina.[18]

c) Evitar fenómenos embólicos: todo paciente con FA por más de 48 hs. debe anticoagularse en el sevicio de urgencias por vía intravenosa en caso de no venir crónicamente anticoagulado con warfarina.

II. Taquiarritmias ventriculares

Algunos pacientes llegarán al servicio de urgencias en estado de choque absoluto, sin generar presión, en asistolia, TV o FV y con compromiso neurólogico, algunos de ellos de duración y severidad indeterminada. Si este último es el caso, recordar que la posibilidad de que el paciente salga bien del hospital es de 1% aproximadamente. En caso de decidir resucitación, debe iniciarse estabilización del estado metabólico e identificación y tratamiento de la enfermedad de base y la causa directa desestabilizante. Recordar que todo paciente con taquiarritmia ventricular, a pesar de que inicialmente no tenga un episodio de muerte súbita, síncope o compromiso hemodinámico en su primera presentación, está en un grupo de alto riesgo de muerte, por lo que siempre deben ser remitidos a centros especializados en cardiología.

Siempre es importante tratar de documentar las 12 derivaciones del ECG, ya que para efectos de evaluación electrofisiológica e intento de ablación con RF (Radiofrecuencia) o para indicar un CAI (Cardiodesfibrilador Automático Implantable) es necesario estar seguro de la arritmia y su morfología.

1. Decidir iniciar maniobras de resucitación, básicas y avanzadas.

2. Si hay compromiso hemodinámico o del sensorio, las siguientes medidas se hacen simultáneamente: colocar las palas del cardiodesfibrilador en el tórax para diagnóstico inmediato, si hay asistolia, FV o TV sin generación

de presión, iniciar MBR y avanzadas; por lo menos obtener documentación electrocardiográfica de la derivación de palas o monitor. Si existe FV o TV, de inmediato realizar desfibrilación o cardioversión respectivamente, con 360 J. Si continúa en taquiarritmia, mejorar el estado metabólico con adecuadas maniobras de resucitación CCP. Luego de esto y de intentar antiarrítmicos (amiodarona,[24, 25, 26] Bretilium, lidocaina,[15] procainamida en este orden), hacer terapia eléctrica nuevamente. Si no hay respuesta manteniendo todo el tiempo MBR y avanzadas, posiblemente lo mejor será suspender las maniobras.

Si el paciente vuelve a ritmo sinusal o a ritmo ventricular que genere presión arterial, iniciar antiarrítmicos y corregir el estado metabólico según los resultados de los exámenes paraclínicos, hacer el tratamiento de la causa de base: isquémica, otros tipos de cardiomiopatía, etc.

3. En aquellos con compromiso hemodinámico severo y concientes, obtener diagnóstico inmediato con las palas, exámenes de sangre e intentar un bolo de lidocaína de 100 mgrs. Si no hay respuesta, realizar terapia eléctrica en el siguiente orden: 200, 200, 300 y 360 J. Si no hay respuesta, corregir el estado metabólico, colocar amiodarona o bretilium y reintentar terapia eléctrica (360 J).

4. En pacientes con leve compromiso hemodinámico, hacer las medidas generales e iniciar tratamiento farmacológico; intentar inicialmente lidocaína, si no hay respuesta, intentar amiodarona o procainamida. Cardioversión es otra opción.

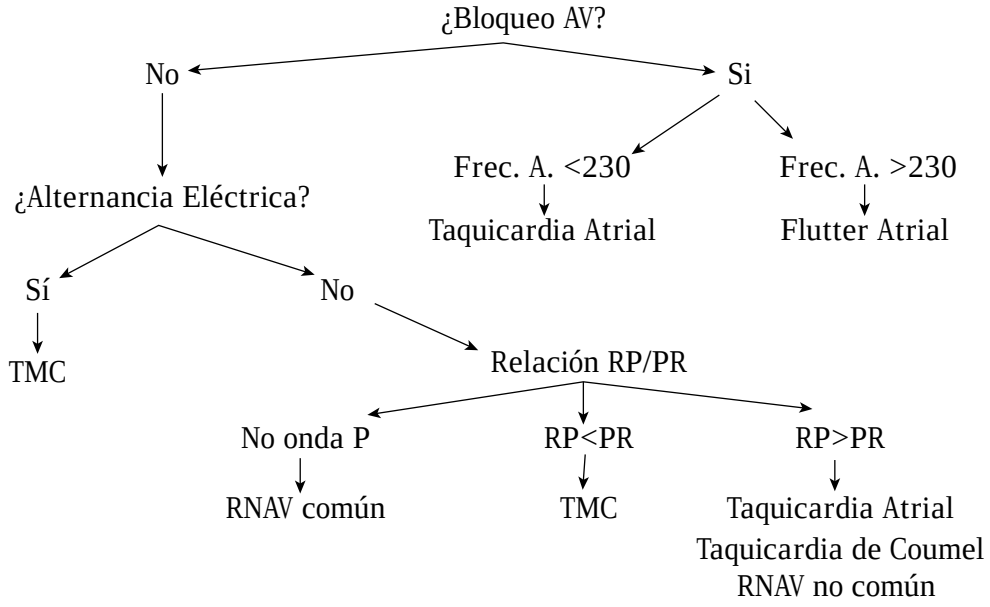
5. Pacientes sin compromiso hemodinámico: lidocaína, amiodarona o procainamida.

Siempre deben hospitalizarse en un sitio con posibilidades de estudios avanzados (electrofisiología, hemodinamia, etc).

6. En pacientes en el curso de un infarto de miocardio y con Complejos Ventriculares Prematuros (CVP), no usar lidocaína en forma profiláctica, reservarla para aquellos que ya presentaron FV[13] (Recomendación Grado A).

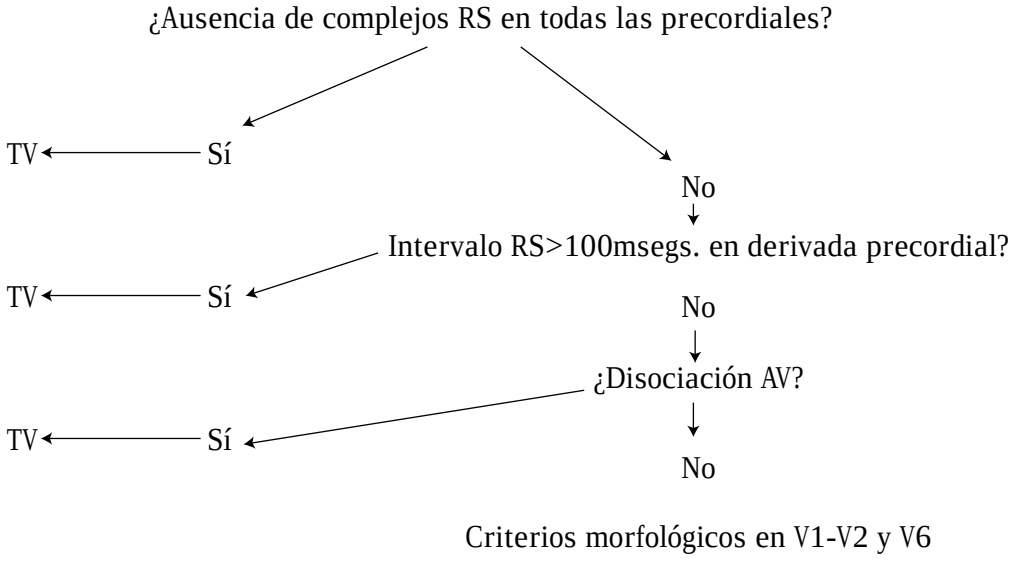
7. Pacientes que ya estuvieron en urgencias y vienen por la consulta: de acuerdo al diagnóstico, remitirse al capítulo que específicamente trata esa patología, tratamiento por especialista siempre que sea posible. Ver Resumen diagnóstico y terapéutico:

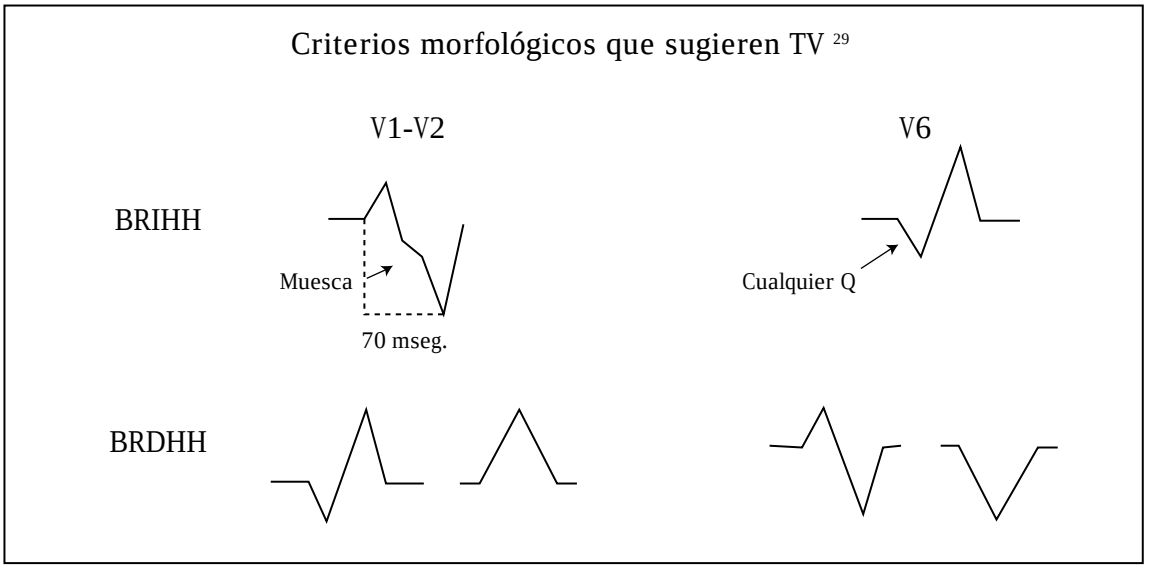
Taquicardia por complejos QRS estrechos, <120 msgs [22]



TMC: Taquicardia por Movimiento Circular
RNAV: Reentrada Nodo AV

Taquicardia por complejos anchos, QRS >120 msgs [23]





Tratamiento

En pacientes con TPSV y en quienes el NAV hace parte esencial del circuito: 1) Verapamilo es la primera elección, 2) Se recomienda la adenosina si el paciente va a ser sometido a Estudio Electrofisiológico en las próximas 72 horas para evitar que el verapamilo, los beta-bloqueadores o la digital, alteren el circuito de la taquicardia durante el procedimiento; en aquellos con hipotensión o falla cardíaca y en aquellos previamente tratados con beta-bloqueadores o que no responden a 10 mgrs. i.v. de verapamilo.

Si el NAV no hace parte del circuito: Se usan drogas que aumenten el bloqueo de los impulsos que llegan al NAV para disminuir la frecuencia ventricular. Elegir entre digoxina, verapamilo y bloqueadores del calcio (verapamilo y diltiazem).

FA aguda.

1) Menos de 48 hs. de evolución: a) Si tiene patología asociada, tratarla y posteriormente cardioversión, b) Sin enfermedad asociada, cardioversión.

2) Más de 48 hs.: Anticoagular con heparina, descartar trombos en aurícula con ETE, aplicar lo dicho en el numeral 1, y si no hay trombos, cardiovertir. Entre tanto iniciar por vía IV droga que revierta o ayude a preservar el ritmo sinusal post cardioversión como procainamida o amiodarona.

3) Para disminuir la respuesta ventricular, si no se decide cardioversión: Digoxina si hay falla sistólica asociada, verapamilo o beta-bloqueador si hay hipertensión arterial, falla sistólica, enfermedad coronoria, o en ausencia de enfermedad asociada.

4) NO usar quinidina.

TV o FV:

1) Con compromiso hemodinámico: Si llega en choque, decidir resucitar.

2) Con compromiso hemodinámico severo: Si

decide resucitar, *simultaneamente* MBR y avanzadas, y si hay TV o FV terapia eléctrica, identificar causa y corregirla. Antiarrítmicos en orden de elección: amiodarona,[24, 25, 26] bretilium, procainamida, lidocaína. Se reintenta MBR y avanzadas con terapia eléctrica.

3) Con compromiso hemodinámico leve: Corregir causa y condiciones comórbidas, usar antiarrítmicos así: Amiodarona,[24, 25, 26] procainamida, lidocaína (primera elección si se sospecha isquemia aguda).

4) Sin compromiso hemodinámico: semejante a 3).

Si hay dudas del diagnóstico de una taquicardia por complejos anchos, tratarla siempre como TV. La estabilidad hemodinámica no descarta la TV.

Si no se tiene idea del diagnóstico, corregir hemodinamia y condiciones comórbidas e iniciar procainamida o amiodarona.

Precauciones en el uso de algunos antiarrítmicos

Verapamilo, diltiazem y procainamida: Por ser drogas inotrópicas negativas y vasodilatadoras, su uso implica el riesgo de falla cardíaca e hipotensión arterial. Previo a la infusión de estas drogas debe infundirse solución salina 250 a 500 ml.

Adenosina: Es de acción efímera. Requiere infusión rápida que permite que llegue al corazón previo a su metabolismo. Colocarlo en bolo e inmediatamente lavar con solución salina. Idealmente debe colocarse una llave de tres vías directamente en el yelco.

Amiodarona:[24, 25, 26] en pacientes con TV o FV que amenace su vida, aplicar I.V. 150 mgrs. en 10 min. (1 amp. en 100 ml. de Dx 5%) seguida de una infusión de 1 mgr./min. en 6 hs. (6 amps. en 500 ml. de Dx 5%) y posteriormente 0.5 mgrs./min. hasta las 24 hs. Está autorizado a colocar un bolo adicional de 150 mgrs./10 min. en cualquier momento si no hay respuesta, igualmente a disminuir la dosis de infusión o de detenerla (<5%) de acuerdo con la hemodinámica del paciente. Para evitar flebitis, usar línea central; si no la tiene, la concentración no debe exceder 2 mgr./ml.

DROGA	CARGA	MANTENIMIENTO
Adenosina	6-12 mgrs. bolo	
Amiodarona	10 mgr./k en 10 min.27	0.5 mgr./k.27
	5.0-7.5 mgr./k. en 15-30 min.24	
	150 mgrs. 10 min.+900 mgrs./6 hs.24, 25, 26	0.5 mgrs./min.
Bretilio	5-10 mgr./k (1-2 mgr./k/m)	0.5-2 mgr./min.27
Diltiazem	0.25-0.35 mg./k en 2 min.	120-360 mgrs. VO.27
Lidocaína	1-3 mgr/k. a 20-50 mgr/m	1-4 mgr/m.27
Metoprolol	15 mgr. a 1 mgr/m.	
Procainamida	6-16 mgr./k (0.2-0.5 mgr/k/m)	2-6 mgr./m
Verapamilo	10 mgr. en 1-2 m.	0.005-0.075 ugr/k/m27

Bibliografía

1. *Bar F, Brugada P, Dassen W, Wellens HJJ. Differential Diagnosis of Tachycardia with narrow QRS complex (Shorter than 0.12 seconds). Am J Cardiol, 1984; 54:555.*
2. *12-Lead Electrocardiography. In: Cardiology Clinics, Serge Barold, Guest Editor, W. B. Saunders, 1987.*
3. *Brugada P, Brugada J, Mont L, y col. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. Circulation 1991; 83:1649.*
4. *The ECG in emergency decision making, Hein JJ Wellens and Mary Boudreau Conover. W. B. Saunders, 1992.*
5. *Advances in Supraventricular Tachycardia. In: Cardiology Clinics, Melvin Scheinman, MD, guest Editor, W. B. Saunders, 1997.*
6. *Zipes, Douglas. Specific Arrhythmias: Diagnosis and treatment. In: Heart disease. A textbook of Cardiovascular Medicine. W. B. Saunders, 1997, pag 640.*
7. *Kochiadakis G, Igoumenidis N, Parthenakis F, y cols. Amiodarone versus Propafenone for conversion of chronic atrial fibrillation: Results of a randomized, controlled study. J Am Coll Cardiol 1999; 33:966-71.*
8. *Murgatroyd F, Gibson S, Baiyan X. y cols. Double-blind placebo controlled trial of digoxin in symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. Circulation 1999, 99: 2765-70.*
9. *Ornato J. Management of paroxysmal supraventriculoar tachycardia. Circulation 1986; 74 (suppl IV), IV-108.*
10. *Belhassen B, Viskin S. What is the drug of choice for the acute termination of paroxysmal supraventricular tachycardia?: Verapamil, adenosine triphosphate, or adenosine?. PACE 1993; 16: 1735-41.*
11. *Wellens HJJ, Brugada P, Penn O. The management of preexcitation syndromes. JAMA 1987; 257: 2325.*
12. *Reimold Sharon. Antiarrhythmic drug therapy in supraventricular tachycardia. En: Clinical trials in cardiovascular diseases. Editado por Charles Hennekens. W.B. Saunders, 1999, pag. 231.*
13. *Campbell RWF. Supraventricular tachycardia: drugs vs ablation. En: Evidence Based Cardiology. Editado por Yusuf S, Cairns J, Camm AJ, Fallen E, Gersh B. British Library Cataloguing 1998, pag. 564.*
14. *Epstein A, Kay GN. Atrial fibrillation: non-pharmacolgic therapies. En: Evidence Based Cardiology. Editado por Yusuf S, Cairns J, Camm AJ, Fallen E, Gersh B. British Library Cataloguing 1998, pag. 553.*
15. *Maggioni A, Latini R, Tognoni G, Sleight P. Pain relief, general management and other adjunctive therapy. En: Evidence Based Cardiology. Editado por Yusuf S, Cairns J, Camm AJ, Fallen E, Gersh B. British Library Cataloguing 1998, pag. 479.*
16. *Falk RH, Knowlton AA, Bernard SA y cols. Digoxin for converting recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: A randomized, double blind trial. Ann Int Med 1987; 106:503-6.*
17. *Laupacis A, Albers G, Dunn M, y cols. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Chest 1992; 102 (suppl 4): 426.*
18. *Tebbe U, Carlsson J, Seidl K, y cols. cardioversion in atrial fibrillation: Results and complications in 1152 prospective patients. Study group of the woking society of leading cardiology hospital physicians. Med Klin 1995; 90:681-87.*
19. *Belhassen B, Viskin S. What is the drug of choice for the acute termination of paroxismal supraventricular tachycardia: Verapamil, Adenosine Triphosphate, or Adenosine?. PACE 1993; 16:1735.*
20. *Biaggioni Italo. Orthostatic intolerance syndrome. En: Disorders of the autonomic nervous system, editado por David Robertson e Italo Biaggioni. Harwood Academic Publisher, 1995.*
21. *P. Low, V. Novak, P. Novak, y cols. Postural Orthostatic tachycardia syndrome. En: Clinical Autonomic Disorders, Ed. Por Philip Low, Ed. Lippincott-Raven, 1997.*
22. *Bar F, Brugada P, Dassen W, Wellens H JJ. Differential diagnosis of tachycardia with narrow QRS complex*

(Shorter than 0.12 seconds). Am J Cardiol 1984; 54:555.

23. *Brugada P, Brugada J, y cols. A practical approach to the diagnosis of a tachycardia with a wide QRS complex. Circulation 1991; 83:1649-59.*
24. *Kowey P, Levine J, Herre J, y cols. Randomized, Double-Blind Comparison of Intravenous Amiodarone and Bretylium in the treatment of patients with recurrent, hemodinamically Destabilizing ventricular Tachycardia or Fibrillation. Circulation 1995; 92:3255.*
25. *Scheiman M, Levine J, Cannon D, y cols. Dose-Ranging Study of Intravenous Amiodarone in Patients With Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias. Circulation 1995; 92:3264.*
26. *Naccarelli G, Jalal S. Intravenous Amiodarone. Another option in the acute Management of Sustained Ventricular tachyarrhythmias. Circulation 1995; 92: 3154.*
27. *Zipes, D. Management of cardiac arrhythmias: Pharmacological, electrical, and surgical techniques. En: Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Editado por Braunwald, W.B.Saunders company, 1997.*
28. *Gussak I, Antzelevitch Ch, Bjerregaard P, y cols. The Brugada Syndrome: Clinical, Electrophysiologic and Genetic Aspects. J Am Coll Cardiol 1999; 33:5-15.*
29. *Wellens HJJ, Brugada P. Diagnosis of ventricular tachy-cardia from the 12 lead electrocardiogram. Cardiology Clinics 1987; 5:511.*

RIESGO CARDÍACO POR ENFERMEDAD CORONARIA

Carlos Vallejo, MD.

La evaluación de un paciente para cirugía no cardíaca debe estar orientada por el establecimiento de su capacidad funcional y de su adaptabilidad al estrés fisiológico. Según las guías del consenso de la AHA/ACC,[1] las intervenciones (entendidas como Revascularización Coronaria-RC- y Angioplastia Coronaria Transpercutánea-ACTP-) casi nunca están indicadas solamente para reducir el riesgo de complicaciones cardíacas en una cirugía no cardíaca, pues las indicaciones para éstas son las mismas si los pacientes van o no a ser llevados a cirugía. Otra pregunta que surge, todavía dentro del espectro del manejo de la enfermedad cardíaca, es si hay cabida para la modificación farmacológica de ésta teniendo como principal objetivo el control de la isquemia, la frecuencia cardíaca o la presión arterial; no existen trabajos con la suficiente fuerza estadística que demuestren que tal medida disminuya los riesgos; sin embargo, esto parece lógico.

Los trabajos que hablan sobre la modificación del plan de abordaje quirúrgico y de las posibles alternativas del manejo anestésico no son concluyentes para demostrar la disminución de la morbimortalidad perioperatoria, si no había previamente una buena clasificación del paciente en cuanto a su adaptabilidad al estrés fisiológico.

Lamentablemente, la detección de la enfermedad coronaria muchas veces sólo se hace durante eventos como el quirúrgico, en donde existen mediciones teóricamente continuas de las variables hemodinámicas. La mayoría de los infartos que se asocian con estos eventos, son parte del espectro de síndromes coronarios agudos relacionados generalmente a la disrupción repetitiva de placas coronarias ateroescleróticas, lógicamente inestables. Este estado se exacerba en este período por la suma de una serie de factores partícipes y potenciadores de este fenómeno, como son el aumento de los niveles de catecolaminas con sus efectos protrombogénicos. Las alteraciones en el aporte y consumo de O2 miocárdico por el dolor, la alteración endotelial y su influencia endocrina por trastornos sobre el eje que ejerce la anestesia de cualquier tipo y el reposo post-operatorio, también son factores que tienden a perpetuar un estado procoagulante en un ambiente de gran inestabilidad hemodinámica donde se pone a prueba la capacidad y la reserva cardíacas. Podemos entonces definir a la luz de tal evento a la angina inestable como una disminución de la luz relativa (dependiendo de la existencia o no del momento fisiológico de espasmo, placa previa o en formación, de un tejido con cierto tipo de requerimiento metabólico), transitoria o a repetición, ya sea por oclusión, embolización o alteración de una placa. El infarto no-Q es la manifestación morfológica de una oclusión aguda más prolongada con una duración de 60 minutos o menos. El infarto Q es una oclusión aguda cuyo fenómeno tiene una duración mayor a 60 minutos. Se puede decir que el IM no-Q y el IM Q son diferentes presentaciones dentro de la línea de manifestación de la enfermedad coronaria generada por la oclusión aguda proveniente de la matriz, ya sea embólica o trombótica de una placa ateroesclerótica inestable. Los resultados y los riesgos de estos a largo plazo son diferentes. La patogénesis de la presentación clínica y su denominación como angina estable o no y de lo que constituye su contraparte como silente o no, tam-

bién son diferentes. La angina estable parece estar relacionada morfológicamente más que todo a una estenosis de alto grado, lo que podría causar isquemia ya sea limitando el flujo sanguíneo por disminución de la luz efectiva, ya sea con mínimos requerimientos metabólicos (vasoconstricción) o limitando tal flujo con mayor demanda enérgetica por parte del tejido dependiente. Las estenosis severas estables que puedan ocluir totalmente la luz efectiva del vaso en raras ocasiones pueden llevar a un infarto, tal vez por la presencia de circulación colateral. La angina inestable sucede por una oclusión coronaria transitoria o por un aumento en la severidad de una estenosis causada por una placa inestable. Desafortunadamente la mayoría de los estudios encaminados a estudiar los infartos perioperatorios no los clasifican como infartos Q o no-Q aunque se empleen criterios para la detección de ambos tipos de lesiones.

Las placas inestables que llevan a síndromes coronarios agudos, no son encontradas usualmente en la distribución de las arterias coronarias que están más severamente estenosadas. Los infartos usualmente ocurren donde no hay estenosis severa y probablemente están relacionados a la disrupción repetitiva y a trombosis de los sitios de placas denominadas como inestables o parciales. Por lo tanto, el valor de la angiografía y las pruebas de esfuerzo para predecir y catalogar el riesgo cardíaco aun en pacientes que no van para cirugía, puede estar enfocado en el "sitio problema" equivocado, en estenosis que limitan el flujo y cuya información morfológica de tal placa es muy pobre para determinar su posible comportamiento como génesis de otro proceso obstructivo a distancia tardío.

Aunque se ha demostrado que la disminución de las lipoproteínas totales y de baja densidad prolongan en términos generales la vida y mejoran los síntomas de la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, los estudios no han podido demostrar una relación fuerte entre los cambios angiográficos y el estado anginoso o eventos cardíacos. Esto podría ser debido a la mejoría en la reactividad vascular resultante de los cambios en los lípidos de la dieta y el colesterol. Por lo tanto, la asociación a largo plazo entre el grado de estenosis del vaso y la extensión de la enfermedad ateroesclerótica, puedan tener fuerza asociativa para la presentación futura de eventos cardíacos ante la inestabilidad de la placa.

Es menos común la presentación de isquemia perioperatoria cuyo génesis sea el disbalance entre el aporte y entrega de O2. Los estudios patológicos demuestran que no se sigue una distribución lógica del territorio de un vaso específico y generalmente tampoco son transmurales. Si esto es cierto es difícil entender cómo la presencia, detección y clasificación por cualquier medio de una angina estable, sirva para algo más que como otro marcador de una ateroesclerosis avanzada. Más aún sin una placa inestable, las estenosis de alto grado relacionadas a isquemia diferentes a la distribución de la arteria coronaria descendente anterior, no deben producir mayor riesgo de infarto intraoperatorio a no ser que concomitantemente no exista adecuado flujo colateral. Hasta el momento, con la evidencia bibliográfica actual, es difícil sostener la existencia de

alguna relación estadística entre los factores de riesgo clínico, la severidad angiográfica de la enfermedad coronaria, los resultados de las pruebas de esfuerzo y las complicaciones cardíacas perioperatorias.

Si el infarto perioperatorio más común fuera el tipo Q, el hecho de prevenir la disrupción de la placa, por ejemplo evitando un estado de hipercoagulabilidad tan común en el postoperatorio, sería un importante objetivo en el manejo de los pacientes de riesgo. Es posible que el desprendimiento de la placa y su inestabilidad sean favorecidos por los estados hiperdinámicos generados por el aumento abrupto de la presión arterial o la frecuencia cardíaca, mas los trabajos no han sido concluyentes, pero sí muy alentadores en cuanto a la utilización de betabloqueadores. Mangano et al.[2] en su publicación con el Grupo de Investigación para el Estudio Multicéntrico de Isquemia Perioperatoria en 1996, concluye que en los pacientes que están en riesgo de enfermedad coronaria que van a ser llevados a cirugía no cardiovascular el tratamiento con atenolol durante la hospitalización puede reducir la mortalidad y la incidencia de enfermedades cardiovasculares hasta por un período de dos años después de la cirugía.

Sin embargo, es sugerido por la experiencia y la observación de los pacientes que la mayoría de los infartos del postoperatorio son del tipo no-Q y que la mayoría son silentes y sólo relacionados con depresiones del segmento ST-T.

Es muy interesante anotar que muchos trabajos han demostrado que tanto la duración como la frecuencia de la depresión del segmento ST, estaban aumentadas en aquellos pacientes que presentaron eventos cardíacos. Aunque el 91% de estas isquemias documentadas por el seguimiento electrocardiográfico fueron silentes, tal cambio en el patrón isquémico concuerda con la definición de angina inestable otorgando cierta credibilidad a la patogénesis de las placas inestables. Se puede explicar por este mismo fenómeno por qué la sensibilidad de varios exámenes no invasivos puede tener un bajo valor predictivo para los infartos postquirúrgicos; pueden identificar el miocardio en riesgo de isquemia, pero no pueden identificar la presencia de las placas inestables.

Justificación para la toma de decisiones

Se pueden justificar modelos matemáticos de análisis cuantitativos de variables múltiples, para tratar de demostrar numéricamente que los resultados de las apreciaciones por medio de los exámenes pueden ser inciertas. Por lo tanto, pueden ser expresadas como probabilidades. Esto es muy útil si se llega a estas decisiones o apreciaciones mediante una secuencia preconcebida. Pongamos el ejemplo de un paciente que va a ser sometido a la reparación quirúrgica de un aneurisma de la aorta abdominal (AAA). Nos enfrentamos a la posibilidad, después de un análisis clínico de su estado, de realizarle una ACTP, que depende de la decisión de realizarle previamente una angiografía coronaria, lo que a su vez depende de realizarle antes una prueba de esfuerzo farmacológica. Por lo tanto, si la suma de riesgos y beneficios de cada una de las estrategias de acercamiento diagnóstico pudiera ser expresada como probabilidades de los resultados adversos definidos, los riesgos y beneficios de cada posible estrate-

gia diagnóstica podrían ser computados. En términos prácticos, se trata de convertir a números (posibilidades) la justificación según el grado de enfermedad coronaria o cardiovascular de este paciente, el riesgo de realizar estos exámenes y el grado de repercusión fisiológica que tienen tales maniobras para el resultado final, como es el de llevar a cabo esta cirugía conociendo los riesgos, y lo más importante, modificándolos y manipulándolos según el resultado de la estratificación de este riesgo.

Fleisher et al.[5,6,7] al aplicar el análisis de decisión, obtiene esta interesante disquisición: en primera instancia hay que preguntarse si el porcentaje de mortalidad a 30 días de la cirugía de reparación del AAA, se podría reducir si primero determinamos el grado de enfermedad coronaria de los pacientes con su consecutiva revascularización coronaria si así lo indican los resultados de estos exámenes. Si asumimos que la mortalidad global de los pacientes sin enfermedad coronaria que son llevados a reparación de AAA es del 0.5%, a este tipo de pacientes no se les justifica en ningún momento una revascularización coronaria. De manera contraria, si comparamos las probabilidades y resultados de estas intervenciones terapéuticas per se, o aisladas de la cirugía programada en los pacientes con enfermedad coronaria que son sometidos a cirugía de reparación de AAA, la mortalidad puede ser menor del 7.5%, por lo que la revascularización y posiblemente algunos exámenes preoperatorios tampoco están justificados a pesar de la probabilidad de tener una coronariopatía.

Con los mismos principios Mason et al.[8] utilizaron este análisis para estudiar a pacientes sometidos a cirugía de aorta infrarrenal e infrainguinal, considerados de alto riesgo para la presentación de eventos cardiovasculares en el postoperatorio, evidenciados por hallazgos clínicos y pruebas de Talio-Dipiridamol (TD) positivas. Se excluyeron los pacientes con angina inestable u otros hallazgos que los hacían candidatos para revascularización del árbol coronario. El análisis se centró en la detección de muerte, infarto y eventos cerebrovasculares en los tres meses subsiguientes, así como en los costos generados de las intervenciones tanto diagnósticas como terapéuticas. Si la angiografía indicaba cualquier tipo de revascularización coronaria (ACTP o RC) utilizando los criterios del AHA/ACC, los cuales son idénticos así el paciente no sea llevado a una cirugía planeada, se hacía. Pero si los resultados de la angiografía no garantizaban una intervención segura, o el grado de enfermedad coronaria era tan alto que podría contraindicar cualquier tipo de cirugía, ésta se aplazaba o se cancelaba definitivamente. En este trabajo se concluye que la reducción del riesgo de muerte de la cirugía vascular hasta en dos tercios y el riesgo de infarto no fatal en la mitad, indican que la mejor estrategia para todos los resultados es proceder con la cirugía vascular planeada, sin angiografía coronaria, a no ser que el riesgo de la mortalidad de la cirugía vascular sea mayor del esperado en un 5%, o que la tasa de mortalidad de la revascularización coronaria sea menor de 2-3%. En este caso la tasa de morbimortalidad y el costo de la revascularización coronaria exceden al del procedimiento vascular planeado. Para este tipo de abordaje el mayor impacto que se obtiene sobre la mortali-

dad de la cirugía vascular está dado por la cancelación de ésta ante los resultados de la angiografía coronaria.

Teniendo en cuenta los modelos anteriores, el consenso del ACC/AHA[1] concluye que sólo se debe hacer intervención coronaria si se demostrara su justificación aun en ausencia de la cirugía programada.

Si retomamos este concepto, el papel del evaluador debe estar encaminado a:

1. Cancelar la cirugía electiva por la detección de un alto riesgo de eventos cardíacos.
2. Postergar la cirugía electiva para ajustar el tratamiento médico o para realizar una intervención coronaria.
3. Continuar con la cirugía programada.

Limitaciones de los trabajos clásicos

Es tentador comparar los resultados de los diferentes estudios de riesgo cardíaco perioperatorio pero puede ser inadecuado por las diferencias existentes en el diseño metodológico. Por ejemplo, un estudio puede definir en el criterio de inclusión el tipo de anestesia, los años durante los cuales fueron incluidos los pacientes, la definición de los resultados y los métodos utilizados para determinar los resultados, así como el tipo de cirugía y los subgrupos que se van a incluir, pero otro puede variarlo. También el proceso de inclusión de los pacientes depende de la existencia de referencia directa al examen, al no existir filtros fuertes para su escogencia. En el momento no hay datos concluyentes que definan que el tipo de anestesia puede modificar el pronóstico postoperatorio de los pacientes pero se puede tomar como una falta de poder estadístico de la prueba en la selección de los pacientes.

Christopherson et al.[9] sólo encontraron como hallazgo diferente en un grupo de pacientes sometidos a revascularización periférica el hecho de que en los de anestesia conductiva, significativamente, hay un número menor de obstrucción del injerto y de fenómenos trombóticos locales. Si un trabajo no es ciego, el riesgo asignado al paciente, la técnica anestésica, el monitoreo, el manejo postquirúrgico y los criterios de admisión a la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI), pueden sesgar el estudio.

La prevención y el tratamiento de la enfermedad coronaria han evolucionado y han mejorado el pronóstico de los pacientes de riesgo coronario para cualquier evento quirúrgico. El estudio ARIC, que midió en el período de los años 1987-1994 la incidencia del infarto del miocardio y la mortalidad debida a la enfermedad coronaria, observa en este período un estable y ligero aumento en la incidencia de hospitalización para infarto del miocardio con una significativa disminución de la mortalidad por esta entidad, explicado esto por un mejoramiento en el tratamiento y la prevención secundaria de la patología. Los estudios clásicos como son el de Tarhan et al.[10] (1972), el de Rao et al.[11] (1983) y el de Shah et al.[12] (1990), fueron llevados a cabo en épocas donde el manejo farmacológico de la enfermedad fueron muy distintos y la cobertura de la población también lo era. Por lo tanto, el rendimiento estadístico de las pruebas de análisis de los exámenes hechos disminuían su potencia.

En algunos de los estudios clásicos, una variable tan importante como los niveles de enzimas cardíacas específicas y su seguimiento

en el tiempo, sólo se hicieron ante la evidencia de signos y síntomas del evento cardíaco en el postoperatorio inmediato lo cual es dificultoso por lo insidioso de su presentación, además de que la presencia del infarto silente en este grupo de pacientes es más la regla, que la excepción.

Se ha propuesto que dentro del diseño metodológico de los análisis, el de regresión escalonada no se utilice, a no ser que se utilicen 5 a 10 resultados por variable predictora potencial. En el estudio de Goldman et al.[13, 14, 15] que se somete a este tipo de medición, se tienen aproximadamente 50 variables predictoras potenciales útiles, siendo medidas sólo por 58 resultados, que únicamente respaldarían de 6 a 11 variables predictivas. A este estudio se le debió aplicar una maniobra estadística denominada sobreacomodamiento, haciendo que las predicciones sean inadecuadas, aunque las variables describan aceptablemente los resultados de los datos utilizados para desarrollar el modelo. En términos prácticos, esto se traduce en que las mediciones hechas aun en el mismo medio, por las mismas personas y con los mismos recursos técnicos, se vean fácilmente contaminadas en sus datos por muy pequeños cambios de esta rutina y no por verdaderos cambios fisiológicos, sino por la inestabilidad de la herramienta de medición. En resumen, para desarrollar predicciones confiables de variables múltiples, se deben utilizar muchos más resultados que variables.

Predictores de resultados adversos de frecuente utilización

Electrocardiograma preoperatorio (EKG)

Un EKG en reposo no es ni sensible ni específico para pacientes de bajo riesgo de enfermedad coronaria; por lo tanto, no se recomienda como prueba de selección preoperatoria para detectar pacientes de alto riesgo. Es curioso que dentro de las guías del ACC/AHA[1] para electrocardiografía se indique que es inapropiado obtener un EKG para pacientes con una enfermedad cardíaca estable, es decir, que no ha cambiado clínicamente durante los pasados 4 meses; pero se sugiere que la obtención de un EKG preoperatorio se debería hacer en los pacientes con enfermedad o disfunción cardiovascular conocida, excepto para los que sufren de HTA leve. Quiere decir esto que se debe pedir a pacientes con factores de riesgo tales como diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, hipertensión, hombres mayores de 40 años y mujeres mayores de 50 años, sin que haya evidencia bibliográfica de su eficiencia.

Estado funcional

No es sólo la respuesta hemodinámica la que determina la expresión de la enfermedad.

Las pruebas de esfuerzo con ejercicio están diseñadas para aumentar la tasa metabólica del paciente, la cual es medida en términos de múltiplos de equivalencia metabólica (METs). El MET se define como el consumo de O2, VO2, de un hombre de 70 Kg en reposo, que equivale aproximadamente a 3.5 ml/min/Kg. Los atletas de alta competencia pueden presentar un VO2 máximo de 18-24 METs, mientras un hombre joven sano sin entrenamiento físico puede alcanzar hasta los 12 METs. Esto puede disminuir con la edad hasta los 8 METs en un hombre sano de 70 años. En el sexo femenino, des-

pués de los 16 años, puede ser ligeramente menor al de los hombres de su edad. Se tiene como cierto que un paciente menor de 65 años con una capacidad de ejercicio de 5 METs o menos se asocia con un pronóstico fisiológico pobre para cirugías de riesgo. Por el contrario, capacidades mayores a los 13 METs se relacionan con un buen pronóstico, sin importar otros hallazgos de la prueba de esfuerzo.

No hay trabajos diseñados y ejecutados para pacientes con enfermedad coronaria cuya prueba de ejercicio pueda ser medida en función de su pronóstico postoperatorio en cirugía no cardiovascular, pero existe la sensación de que su comportamiento puede tener relación con una buena tolerancia al ejercicio. Esto parece lógico si se piensa que el estrés quirúrgico puede simular en cierta forma y de una manera parcialmente fiel al ejercicio y tiene el mismo resultado en cuanto al consumo y disponibilidad de oxígeno por parte del tejido miocárdico. Sin embargo, hay duda en cuanto a la validez de esta observación y la aparición de fenómenos cardíacos, pues en el postoperatorio inmediato se presentan una serie de fenómenos endocrinos, metabólicos, estados de respuesta endotelial, nivel de catecolaminas y dolor que pueden modificar y aun precipitar cambios que establezcan la inestabilidad de la placa ateroesclerótica o su comportamiento en cuanto al balance aporte/consumo de O2.

Factores de riesgo múltiples

El primer trabajo de referencia de este tipo lo realizó Eagle et al.[1, 22] en la década de los 80's, recurriendo a la medición de variables simples y sometiendo a los pacientes a las pruebas de Talio-Dipiridamol (TD), lo cual catalogaba a los pacientes en subgrupos de alto y bajo riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares en el postoperatorio. Definiendo los eventos cardíacos como muerte, infarto del miocardio, edema pulmonar isquémico y angina inestable, en este estudio se encontró que sólo la detección de las ondas Q significativas y los hallazgos de redistribución (miocardio en riesgo) de las pruebas del TD estaban asociadas al resultado definitivo. Estudios subsecuentes con una población de características similares, demostraron que a medida que se encontraban otros factores de riesgo, tales como historia de angina, infarto de miocardio previo, insuficiencia cardíaca crónica (ICC), diabetes mellitus o aparición de ondas Q nuevas en el ECG asociados a hallazgos de lesiones de redistribución en el examen de TD, la clasificación y comportamiento de los pacientes como pertenecientes al grupo de alto riesgo se hacía más evidente. Por lo tanto, la presencia de más de dos de estos hallazgos disparaba la presencia de eventos en el postoperatorio de esta población. En otras palabras, los pacientes con defectos fijos en las pruebas de TD deben ser catalogados como pacientes de bajo riesgo por su comportamiento ulterior. En los estudios de Eagle et al.[16, 17] se encontró que el número de eventos cardíacos es muy pequeño para ser determinante en la formación de los subgrupos de pacientes. Hay muchos de estos que fueron involucrados en el estudio de TD por asignación directa y no fueron sometidos a los filtros normales para el resto del trabajo. Posiblemente, en muchos pacientes el conocimiento de los resultados del TD, pudo haber modificado el manejo terapéuti-

co y quirúrgico de los pacientes con lesiones de redistribución, sesgando así los resultados finales. Por lo tanto, a muchos de los pacientes del grupo pasado o se les suspendió la cirugía programada, o se les sometió a procedimientos coronarios. Si el ejercicio analítico anterior es cierto, la metodología llevada a cabo por Eagle et al.[16, 17] es válida en cuanto a que la morbimortalidad se puede manipular desde el punto de vista de intervenir en el tipo de manejo quirúrgico y se pueden hacer modificaciones del cuidado perioperatorio. Otro aporte importante de este trabajo es que se determina la factibilidad de la aplicación de otro tipo de examen, tratando de justificar su posible costo fisiológico y económico.

En un trabajo posterior, el mismo Eagle[16] utilizó un modelo de regresión logística, combinando hallazgos clínicos, electrocardiográficos y de TD en 200 pacientes programados para cirugía vascular periférica, obteniéndose conclusiones similares a los anteriores pero estratificando a los pacientes en tres grupos de acuerdo con la presencia de datos como historia de ectopia ventricular que requirió tratamiento, aparición de nuevas ondas Q, historia de angina previa, diabetes que requirió manipulación medicamentosa y la edad de 70 años. Con estos parámetros se clasificaron los pacientes en tres grupos de riesgo: el de bajo riesgo, que no tenía ningún factor de riesgo; el de riesgo intermedio, que presentaba de uno a dos factores; y el de alto riesgo con más de dos factores de riesgo. El estudio de TD sólo fue útil en el grupo de riesgo intermedio, que al presentar lesiones de redistribución, se relacionaba hasta con un 30% de eventos cardíacos en el postoperatorio. Este comportamiento no se observó en el grupo de alto riesgo al ser relacionada la presencia de eventos en el postoperatorio, con la validación o ampliación de la información dada por la utilización del TD. Por el contrario, en el grupo de riesgo intermedio la ausencia de lesiones de redistribución del TD se asocia con una disminución de la presencia de eventos cardíacos a un 3.2%, que es el mismo del grupo de bajo riesgo, cuyos resultados tampoco se pueden hacer más exactos con la utilización de TD en este grupo.

Vanzzeto et al.,[18] con el mismo modelo de análisis estadístico, utilizaron pruebas de TD con tomografía de emisión única de fotones (SPECT) en pacientes con factores de riesgo similares a los asignados por Eagle[16, 17] y adicionando otros como la ICC, la hipertensión arterial con hipertrofia ventricular izquierda severa y anormalidades del ST, sin incluir la ectopia ventricular y la angina. En este grupo tampoco se encontró justificación para evaluar los pacientes con más de dos factores de riesgo con TD. En el SPECT, lo que se puede medir básicamente, a diferencia del TD monoplanar, es la integración de más información para detectar en algunas proyecciones áreas con lesiones de redistribución, sin que esto mejorara significativamente la exactitud y potencia de la medición.

En todos los trabajos subsiguientes del tipo de regresión logística escalonada derivados del de Eagle,[16, 17] el objetivo principal se fundamenta en la precisión del número y calidad de los factores de riesgo para catalogarlos en cualquiera de los tres grupos, y luego de esto buscar la validación y asociación futura de los resultados del TD o del SPECT, con la presencia

de resultados adversos. El problema radica en determinar los factores que seleccionan al paciente para pertenecer al grupo de riesgo intermedio, pues los individuos del grupo de riesgo bajo tienen un comportamiento similar al de la población normal, lo que no justifica el estudio coronario. Por el contrario, los del grupo de alto riesgo pueden estar tan comprometidos en su estado funcional que más información no se justifica, pues no mejora la detección ni objetivación de la enfermedad coronaria. Hasta la actualidad todos los trabajos presentan serias limitaciones metodológicas. Sin embargo, una vez que se ha logrado integrar el grupo de riesgo intermedio, al cual todavía no se le ha podido asignar un comportamiento menos seguro en cuanto a su pronóstico y por esto no es aún modificable, las medidas de intervención coronaria no determinan una mejoría en la aparición de eventos cardíacos, pues aun la mejor medida para optimizar la sobrevida de estos pacientes es curiosamente la cancelación del procedimiento quirúrgico por el cual se está haciendo este estudio de riesgo.

Trabajos con variables múltiples

El índice de Goldman[15] utiliza un análisis discriminativo de variables múltiples. En su estudio clásico toma 1.001 pacientes, mayores de 41 años, los cuales se clasifican en tres grupos discriminados de la siguiente forma: el primer grupo eran pacientes que no presentaban complicaciones en el postoperatorio, o por lo menos éstas eran menores; en el segundo grupo éstas eran una amenaza para la vida, y en el tercero causaban la muerte. Se encontraron nueve variables que se encontraban relacionadas con la ocurrencia de estos hallazgos, y se les asignó un valor según el peso estadístico que tuvieron durante el análisis; de esta forma se obtuvieron cuatro grupos o clases por las relaciones de probabilidad. Se considera a los pacientes de la clase III o menores como normales y a los de la clase IV como anormales, lo que sería de gran utilidad para predecir eventos adversos en el postoperatorio. Pero la asignación de sólo 14 pacientes en la serie como pertenecientes a la clase IV, es un tamaño de muestra muy pequeño. Por lo tanto, el llegar a resultados definitivos con ese límite de confianza, es ciertamente atrevido. El mismo fenómeno se presenta en los estudios de Zeldin et al.[19] Por lo mismo Detsky[20] y los demás, modifican estos hallazgos incorporando cinco variables adicionales y redefiniendo el resto de variables hasta obtener 13 en total. Los resultados fueron similares a los de Goldman,[15] las definiciones de las variables fueron más precisas y se involucró dentro del peso de las variables el tipo de cirugía y no sólo las características del paciente. Pero a pesar de estos ajustes hay que determinar cuál es el grupo de variables a medir más fidedignas para establecer el riesgo y cuáles son los grupos que deben establecer el punto de corte, para determinar a quién se somete a otro tipo de evaluación o manejo específico.

Recomendaciones del ACC/AHA

Abordaje cardiovascular preoperatorio

Como premisa fundamental, los procedimientos intervencionistas son raramente indicados para la disminución del riesgo quirúrgico. Las

cirugías se clasifican como de bajo, medio y alto riesgo. Según la clasificación de Eagle,[1] son:

Alto	Riesgo cardíaco mayor de 5%
	Cirugías mayores emergentes, especialmente en ancianos
	Cirugía vascular mayor o aórtica
	Vascular periférica
	Procedimientos asociados a altos recambios de volumen o pérdidas sanguíneas
Intermedio	Riesgo cardíaco menor de 5%
	Endarterectomía carotídea
	Cabeza y cuello
	Intraperitoneal e intratorácica
	Ortopédica
	Próstata
Bajo	Riesgo cardíaco menor 1%
	Procedimientos endoscópicos
	Procedimientos superficiales
	Cataratas
	Mamas

Predictores clínicos mayores	Síndromes coronarios inestables
	Falla cardíaca congestiva descompensada
	Arritmias significativas
	Enfermedad valvular severa
Predictores clínicos intermedios	Angina moderada
	Infarto miocárdico previo
	Falla cardíaca congestiva compensada
	Diabetes mellitus
Predictores clínicos menores	Edad avanzada
	ECG anormal
	Ritmo no sinusal
	Capacidad funcional disminuida
	Historia de enfermedad cerebro vascular
	Hipertensión arterial no controlada

El consenso divide las indicaciones para las intervenciones cardíacas en tres clases: clase I, útil; clase II, probablemente útil; clase III, no necesaria. Las indicaciones clase I para angiografía previa a la cirugía no cardíaca, son un examen no invasivo no diagnóstico o no concluyente en un paciente de alto riesgo que va a ser llevado a una cirugía de alto riesgo. Tales indicaciones son idénticas para pacientes que no estén programados para cirugía. En este grupo de pacientes es difícil definir qué es más importante, si el estado del paciente, el tipo de cirugía planeada o la combinación de estos dos factores y de su posible influencia en otro tipo de población y su futuro comportamiento.

En los pacientes asignados al grupo de riesgo intermedio, donde existe la sospecha de enfermedad coronaria y de su asociación a la DM, es importante establecer la reserva y la capacidad de adaptación al estrés hemodinámico, tomando como punto de corte para la aparición de eventos adversos en los pacientes que toleren el ejercicio una prueba menor a los 4 METs, recordando que la mayoría de los eventos isquémicos miocárdicos del postoperatorio son del tipo no-Q. Por lo tanto, existe otra variedad de factores no hemodinámicos que intervienen en la fisiopatología de este evento. Recomienda entonces el consenso para este grupo:

1. No hacer examen en los pacientes con revascularización menor de 5 años sin clínica de isquemia o en los pacientes con una evaluación cardíaca completa en los últimos 2 años.

2. Si el paciente tiene algún predictor clínico mayor, se debe postergar o cancelar la cirugía, completar los exámenes y ajustar el tratamiento médico.

3. Si el paciente tiene uno de los predictores de riesgo intermedio, se le puede practicar una cirugía de riesgo intermedio.

4. Si el paciente tiene una baja tolerancia al ejercicio (menos de 4 METs) y la cirugía es de alto riesgo, se debe posponer la cirugía y esperar otros estudios.

5. Si el paciente tiene dos o más de los predictores de riesgo intermedio, se debe posponer la cirugía y esperar otros estudios.

Pero hay limitaciones a estas indicaciones. No hay evidencia, aun en cirugías de alto riesgo, de la disminución de complicaciones en pacientes con revascularización coronaria previa, como indicación de su enfermedad coronaria. Las implicaciones del costo económico y fisiológico de las intervenciones coronarias en los pacientes de riesgo intermedio, no están demostradas en favor de estas medidas. Todos los datos de comportamiento de los pacientes en el postoperatorio se basan en trabajos realizados en períodos donde el manejo, detección, prevención y seguimiento de la enfermedad diferían en gran medida con las perspectivas y objetivos terapéuticos actuales. El manejo con medicamentos como la aspirina, los betabloqueadores, los calcioantagonistas, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, la trombolisis, la angioplastia y la estabilización primaria de la enfermedad coronaria, son todos manejos que han modulado de importante manera la estrategia y conducta en el tratamiento de los eventos cardíacos. Por ejemplo, hoy en día el consenso del ACC/AH[1] sólo podría plantear el procedimiento de la

angioplastia de rescate, como un recurso terapéutico para un tratamiento ulterior definitivo de la enfermedad coronaria. Posner et al.[21] encontró en su estudio de 1999, que los pacientes con angioplastia tienen la mitad del riesgo de eventos cardíacos adversos en comparación con los pacientes con enfermedad coronaria, incluyendo menos riesgo de angina y de falla cardíaca congestiva, pero no había diferencia en la aparición de infartos miocárdicos o muerte. Esto se hizo en una población de 142 pacientes a los que se les hizo angioplastia en los 90 días previos a una cirugía no cardíaca, comparándolos con pacientes con enfermedad coronaria, sin intervención, que también fueron llevados a cirugía no cardiovascular.

Revascularización coronaria

Según el consenso del ACC/AHA, las indicaciones de revascularización coronaria son el producto del concurso y mezcla de factores tales como el grado de angina, la función ventricular izquierda y la documentación de las lesiones coronarias.

Análisis posteriores no han demostrado mejoría en la supervivencia de los pacientes con revascularización previa a la cirugía no cardíaca. Por lo menos en el primer año esta mejoría está ausente o mínima para la enfermedad de tres vasos y posiblemente para sus equivalentes.

Hipertensión arterial sistémica

La mayoría de los trabajos están de acuerdo con que la labilidad en el intraoperatorio y postoperatorio de los pacientes hipertensos mal controlados, tanto en la cifra sistólica como diastólica, no llevan a eventos cardíacos establecidos. Esto lo explican algunos autores como que más bien se deba a una mala titulación anestésica que a una sensibilidad per se del hipertenso. Stone[23] en 1988 comenzó a manipular las cifras tensionales con atenolol, describiendo una disminución de la isquemia perioperatoria en su población, pero planteando la duda de que su efecto radicaba en el control de la frecuencia cardíaca más que en las cifras de presión arterial. Comprobándolo al enfrentar una población similar con un diurético en vez de atenolol se lograron resultados tensionales parecidos sin disminución de los hallazgos de isquemia. El consenso del ACC/AHC sugiere que el control de la presión arterial esté más encaminado a la detección, control y estudio de condiciones asociadas tales como la DM, la enfermedad coronaria y la enfermedad renal, ya que no hay evidencia bibliográfica que asegure que ni el control estricto de la presión arterial, ni el punto de 110 mmHg para la presión diastólica sea el punto crítico estadísticamente. No hay certeza académica de que los pacientes hipertensos puedan ser sometidos a hipotensión controlada. Hasta el momento los indicios orientan a que la hipotensión es peor tolerada que la hipertensión (sobre todo por la abolición de la autorregulación por la anestesia) por el flujo crítico basal o cabeza de perfusión en estos pacientes.

Hipertrofia ventricular izquierda

Toda la evidencia es circunstancial, pero parece lógico que el aumento del estrés de pared y el aumento de la resistencia al flujo coronario por alteraciones de la resistencia,

del ritmo, o de la frecuencia, empeoran el flujo regional del miocardio engrosado diminuyendo la capacidad del corazón como bomba.

Infarto reciente

La descripción de complicaciones post-quirúrgicas de los pacientes con infarto previo llevados a cirugía se realizó en los años 70 y principios de los 80, tiempo en el cual la perspectiva de manejo de la enfermedad coronaria era muy diferente a la actual. Cuando la cirugía se hizo en los tres primeros meses posteriores al infarto se obtuvo una incidencia de reinfarto del 27 al 37%, que diminuyó a un 11 a 27% si se esperaba más de tres meses, hasta reducirse a un 6% luego de 6 meses del evento inicial.

Los estudios histopatológicos demuestran áreas de "penumbra" o vulnerables que rodean el área de necrosis miocárdica, las cuales deben ser rescatadas mediante el establecimiento de circulación colateral para hacerlas funcionalmente contráctiles. Estudios posteriores demostraron que por las propiedades del sincitio miocárdico no hay anastomosis de vasos pequeños. Por lo tanto, la angiogénesis como sustrato en la circulación colateral no puede explicar este fenómeno. Más bien lo que sucede es que el área de necrosis se establece por interdigitaciones con áreas de miocardio funcional, sobre todo en infartos No-Q, con una fuerte tendencia a integrarse como miocardio contráctil efectivo. Esto se evidencia por la demostración histológica de fosfatos de alta energía en estas áreas.

Si lo anterior es cierto, el infarto no es más que un marcador de enfermedad coronaria, y la aparición de la circulación colateral debe ocurrir como un fenómeno independiente del proceso de necrosis, pues la condición misma de la enfermedad coronaria así lo haría. En los infartos No-Q donde la interdigitación de la lesión con el tejido normal es más evidente, las pruebas de redistribución con TD son más comunes. En estos pacientes la mortalidad es menor y hay una preservación de la función ventricular aunque la mortalidad en un período de 60 meses se iguala a la del infarto Q.

¿Cuál es entonces el tiempo prudente de espera para llevar un paciente a cirugía luego de un infarto? Sabemos que este no es más que un marcador de la enfermedad coronaria y que no existe evidencia histológica ni estadística para asegurar que el lapso de espera mejora el pronóstico. Surge la duda de que con esta espera no se logre más que permitir al paciente que continúe con la historia natural de la enfermedad, o que ésta misma seleccione los pacientes con muerte o lesiones miocárdicas definitivas.

“Saber exactamente lo que se desea; desearlo como el que se ahoga desea el aire, y pagar el precio”. (Fernando González). [24]

Bibliografía

1. *Eagle KA, and the Committee to Develop Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery: Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Circulation 93: 1280-1317, 1996*
2. *Mangano DT: Preoperative assessment of patients with cardiac disease. Curr Opin Cardiol 10: 530, 1995*
3. *Mangano DT, Goldman L: Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. N Engl J Med 333: 1750-1756, 1995*
4. *Mangano DT, Browner WS, Hollenberg M, et al:*

Association of perioperative myocardial ischemia with cardiac morbidity and mortality in men undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med 323: 1781-1788, 1990

5. *Fleisher LA, Barash PG: Preoperative cardiac evaluation for noncardiac surgery: A functional approach. Anesth Analg 74: 586-598, 1992*
6. *Fleisher LA, Eagle KA: Screening for cardiac disease in patients having noncardiac surgery. Ann Intern Med 124: 767-772, 1996*
7. *Fleisher LA, Skolnick ED, Holroyd KJ, et al: Coronary artery revascularization before abdominal aortic aneurism surgery: A decision analytic approach. Anesth Analg 79: 661-669,1994*
8. *Mason JJ, Owens DK, Harris RA, et al: The role of coronary angiography and coronary revascularization before noncardiac surgery. JAMA 273: 1919-1925,1995*
9. *Christopherson Rose, Beattie Charles, et al: Preoperative morbidity in patients randomizaed to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Anesthesiology 79: 3: 422*
10. *Tarhan S, Moffitt EA, Taylor WF, et al: Myocardial infarction after general anesthesia. JAMA 220: 1451-1454, 1972*
11. *Rao TLK, Jacobs KH, El-Etr AA: Reinfarction following anesthesia in patients with myocardial infarction. Anesthesiol 59: 499-505, 1983*
12. *Shah KB, KleinmanBS, Hafez S, et al: Re-evaluation of perioperative myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction undergoing noncardiac operations. Anesth Analg 71: 231-235, 1990*
13. *Goldman L, Caldera D: Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient. Anesthesiology 50: 285-292, 1979*
14. *Goldman L, Lee T, Rudd P: Ten commandments for effective consultations. Arch Intern Med 143: 1753-1755, 1983*
15. *Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al: Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. N Engl J Med 297: 845-850, 1997*
16. *Paul SD, Eagle KA: A stepwise strategy for coronary risk assessment for noncardiac surgery. Med Clin North Am 79: 1241-1262, 1995*
17. *Paul SD, Eagle KA, Kuntz KM, et al: Concordance of perioperative clinical risk with angiographic severity of coronary disease. Circulation 94: 1561-66, 1996*
18. *Vanzzetto G: Additive value of SPECT myocardial imaging for prediction of events in high cardiac risk patients having aortic surgery. Am J Cardiol 77: 143-148, 1996*
19. *Zeldin RA: Assessing cardiac risk in patients who undergo noncardiac surgical procedures. Can J Surg 27: 402-404, 1984*
20. *Detsky AS: Predicting cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery. J Gen Intern Med 1: 211-219, 1986*
21. *Posner KL et al: Adverse cardiac outcomes after noncardiac surgery in patients with prior percutaneous transluminal coronary angioplasty. Anesth Analg 89: 553-60, 1999*
22. *The Multicenter Postinfarction Group: Risk stratification and survival after myocardial infarction. N Engl J Med 309: 331-336, 1983*
23. *Dodds Thomas, Stone J, et al: Prophylactic nitroglycerin infusion during noncardiac surgery does not reduce perioperative ischemia. Anesth Analg 76: 4: 705, April 1993*
24. *González Fernando: Mi Simón Bolívar. Medellín, Editorial Universidad Pontificia Bolivariana , 1995*

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SANGRADO QUIRÚRGICO EN EL PACIENTE CARDIOVASCULAR

Francisco Cuéllar, MD.

El 75% de las complicaciones hemostáticas en la cirugía cardiovascular son causadas por las máquinas de circulación extracorpórea que producen destrucción *in situ* de los eritrocitos, alteran la función de las plaquetas y llevan al paciente a un estado de hipocoagulabilidad resultante de la excesiva administración de líquidos. La mayor o menor severidad de estas alteraciones dependerá de la viscocidad plasmática, del flujo de la bomba y de la hemodilución durante el acto quirúrgico.

En este capítulo discutiré brevemente el enfoque prequirúrgico del paciente con enfermedad cardiovascular basándome en la discusión de las complicaciones más frecuentes durante y después del acto quirúrgico, y de esta forma tratar de minimizar los riesgos potencialmente fatales (Tabla 1).

Como se observa en esta tabla, la hemorragia es una de las complicaciones más comunes de la cirugía cardíaca y se puede presentar entre el 5% y el 25% de los casos, en ocasiones con una tasa de mortalidad alta. Las causas más frecuentes de dicho sangrado incluyen:

1. Hemostasia quirúrgica deficiente.
2. Trombocitopenia trombocitopática adquirida.
3. Pobre actividad hemostática.
4. Sobredosis de protamina.
5. Neutralización incompleta de la heparina.
6. Hiperfibrinolisis.

La determinación de una reintervención en estos pacientes va a depender en mucho de la demostración de control de los otros factores potencialmente implicados en el sangrado activo. En este momento la pregunta es dirigida indudablemente al hematólogo o al internista, y en su defecto al anestesiólogo.

Iniciaré la investigación del sangrado haciendo énfasis en que se requiere una muy buena evaluación previa basada en:

1. La historia clínica, y
2. unas pruebas básicas de coagulación que pueden ayudar a tomar decisiones oportunas en estos casos en que la vida del paciente corre peligro.

Insisto en que el mismo esquema diagnóstico puede ser empleado en otras situaciones quirúrgicas en las que el sangrado es un reto a resolver.

Complicación y mortalidad	Núm. de pacientes
Hemorragia, con reintervención	7 (17%)
Primer día	3
Primera semana	4
Mortalidad post-operatoria	3 (7.3%)
Por *shock* cardiogénico	2
Por hipersensibilidad a la protamina	1

Tabla 1. Complicaciones hemorrágicas y mortalidad en cirugía extracorpórea, en 48 pacientes

En la anamnesis es importante investigar si el paciente cardiovascular tiene:

1. Una tendencia hemorragípara previa.
2. Antiagregantes plaquetarios (aspirina, ticlopidina, dipiridamol) inductores de trombopatía que pueden coadyuvar en el sangrado. Se estima que la suspensión de estos medicamentos antiplaquetarios debe anteceder al acto quirúrgico en al menos una semana.
3. Coumarínicos que prologan el tiempo de protrombina y aumentan aún más la posibilidad de sangrado, si tenemos en cuenta la hemodilución a que va a estar sometido el paciente en la cirugía.
4. Heparina a dosis anticoagulantes, por su efecto obvio en la formación del coágulo hemostático.
5. Ocasionalmente hay deficiencias sutiles de vitamina C en nuestros pacientes, que pueden agravar el sangrado por mala calidad endotelial.

Ahora entraré a enumerar las pruebas básicas de coagulación que pueden ayudar a evaluar posibles riesgos de sangrado en los pacientes cardiovasculares.

1. Las plaquetas:

En este tipo de situaciones las plaquetas pueden disminuir hasta en un 53% con respecto a los valores basales. En la experiencia del HUSVP – Universidad de Antioquia las plaquetas pasaron de un valor inicial promedio de 283.000 por mm3 a uno de 135.000 por mm3 en el post-operatorio ($p<0.001$). (Figura 1) Entonces, una buena preparación del paciente (suspensión de los medicamentos antiplaquetarios mencionados) va a evitar por un lado el sangrado excesivo y por otro la necesidad de transfundir plaquetas innecesariamente o el uso de desmopresina (un análogo de la vasopresina) para la corrección de la trombopatía trombocitopénica post-quirúrgica. En caso de dudas efectuar un *tiempo de sangría pre-quirúrgico*.

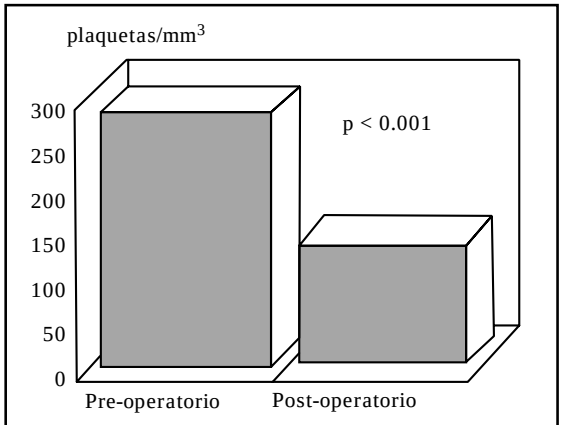


Figura 1. Muestra el recuadro de plaquetas en el pre y post-operatorio de cirugía extracorpórea, sin manifestaciones hemorrágicas en el post-operatorio.

2. El tiempo de Protrombina (TP).

Si los pacientes que reciben coumarínicos llegan a la cirugía con su tiempo de protrombina corregido, bien sea con vitamina K o plasma fresco, las posibilidades de sangrado son mínimas como se ve en la (Figura 2). En este tipo de paciente sólo hay una ligera prolongación del tiempo de protrombina basal en un 20%. Pero si el paciente inadvertidamente llega anticoagulado a la cirugía, la hemodilución va a provocar una magnificación significativa de la deficiencia protrombínica (más de un 30%) que tal vez haga necesaria la transfusión de plasma fresco o sus derivados.

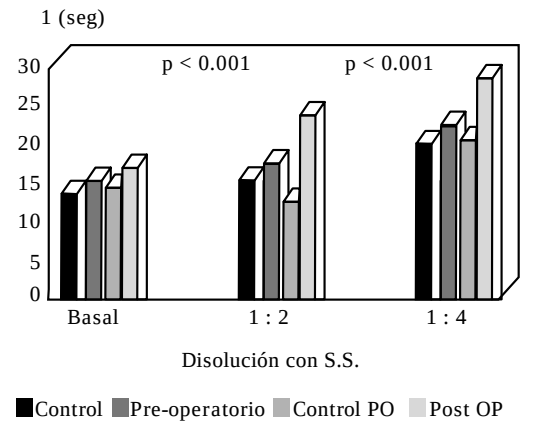


Figura 2. Muestra el tiempo de protrombina (TP) en el pre y post-operatorio de la cirugía extracorpórea, con prolongación de aquel pero sin manifestaciones clínicas.

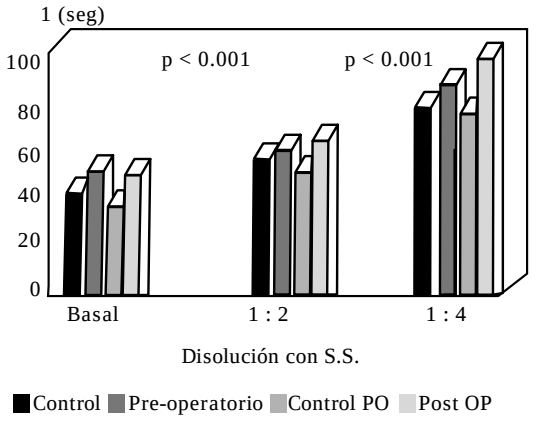


Figura 3. Muestra el tiempo de tromboplastina parcial (TPTa) en el pre y post-operatorio de la cirugía extracorpórea, con la prolongación de aquel, pero sin manifestación clínica de sangrado.

3. El tiempo parcial de tromboplastina (TPTa).

Este tiempo da información sobre todos los factores de la coagulación exceptuando al factor VII, medido por el tiempo de protrombina y al factor XIII o estabilizador del coágulo.

En este tipo de cirugías se ha reportado que el TPTa se prolonga en un 6%, y al igual que el anterior, y dependiendo de la hemodilución a que sea sometido el paciente, puede llegar dicha prolongación a niveles superiores al 25%. En esta prolongación también influye la cantidad de heparina utilizada y la efectiva corrección con protamina. (Figura 3).

4. El fibrinógeno

El fibrinógeno es una proteína que actúa como reactante de fase aguda y como es bien conocido, es el sustrato necesario para la formación final del coágulo. Se ha reportado elevado en pacientes con enfermedad cardiovascular de riesgo elevado para eventos oclusivos arteriales, de ahí que sea más bien raro que se encuentre disminuido por CID activa o tenga alteraciones funcionales. En la experiencia local los valores prequirúrgicos eran normales y se notó una caída importante en el post-operatorio inmediato hasta del 40%. Se ha postulado que esto se debe al efecto combinado de la hemodilución, grados diferentes de CID – hiperfibrinolisis que necesitan para su diagnóstico detección del dímero D (D-D) o los productos de degradación de la fibrina/fibrinógeno, y tratamiento con antifibrinólicos (aprotinina, amicar o ácido tranexámico) (Figura 4).

En conclusión, la evaluación del riesgo en los pacientes cardiovasculares que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores descansa en dos pilares básicos: la historia clínica (drogas, deficiencia de vitamina C en nuestros países pobres) y la realización de algunas

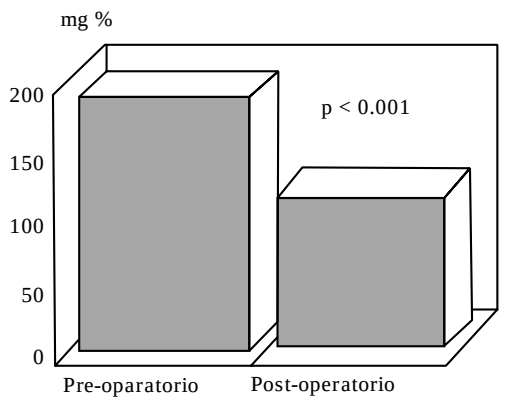


Figura 4. Muestra los valores del fibrinógeno en el pre y post-operatorio de la cirugía extracorpórea, con disminución de aquel en el post-operatorio, por hiperfibrinólisis

pruebas de coagulación ampliamente recomendadas en la literatura, que deben incluir recuento de plaquetas, tiempo de sangría si existen dudas de la función plaquetaria, TP, TPTa y la dosificación del nivel de fibrinógeno.

Bibliografía

1. *Cuéllar F, Alvarez L, Zapata R, et al. Alteraciones hemostáticas en pacientes de cirugía extracorpórea. Rev Col Cirugía, 1992; 7: 154 – 158.*
2. *Klopfenstein CE. Preoperative clinical assessment of hemostatic function in patients scheduled for a cardiac operation. Ann Thor Surg, 1996; 62: 1918 – 1920.*
3. *Liu B, Belboul A, Larson S, et al. Factors influencing hemostasis and blood transfusion in cardiac surgery. Perfusion, 1996; 11: 131 – 143.*
4. *Miyashita T, Kuro M. Evaluation of platelet function by Sonoclot analysis compared with other hemostatic variables in cardiac surgery. Anest & Analg 1998; 87: 1228 – 1233.*
5. *Muñoz J, Birkmeyer N, Birkmeyer J, et al. Is epsilon-Aminocaproic acid as effective as Aprotinin in reducing bleeding with cardiac surgery?: a meta-analysis. Circulation, 1999; 99: 81 – 89.*
6. *Parolari A, Alamanni F, Antona C, et al. Heart surgery, cardiopulmonary bypass and inflamatory response I. Changes in hemostasis and complement. Giornale Italiano di Cardiologia, 1996; 26: 431 – 446.*
7. *Tassani P, Ritcher JA, Barankay A, et al. Does high-dose methyprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures? J Card & Vasc Anest, 1999; 13: 165 – 172.*

RIESGO DE COMPLICACIONES PULMONARES EN LA CIRUGÍA DE TÓRAX

Marco A. González, MD.

Todo paciente que va a ser intervenido quirúrgicamente se debe enfocar con una técnica multimodal, es decir, se debe hacer un manejo dinámico y multidisciplinario desde el momento de la remisión al grupo tratante, evaluando el riesgo del paciente y el de la intervención. Así mismo debe diseñarse un plan que incluya la técnica quirúrgica y anestésica a emplear y el manejo post-operatorio, con el fin de lograr un resultado óptimo y evitar las posibles complicaciones inherentes al procedimiento y al riesgo del paciente.

Epidemiología

En un análisis de más de 25 estudios se pudo concluir que las complicaciones pulmonares son más comunes en los pacientes operados del tórax.[1] La mortalidad por complicaciones pulmonares, específicamente por neumonía luego de una intervención quirúrgica es la más frecuente, y puede oscilar entre 20-40% de los pacientes operados.[2]

Las complicaciones pulmonares se definen como: neumonía, falla respiratoria con ventilación mecánica prolongada, broncoespasmo, atelectasias y exacerbación de una enfermedad crónica subyacente.[3]

Fisiopatología de las complicaciones respiratorias post-operatorias

La mayoría de las complicaciones post-operatorias se desarrollan por los cambios que ocurren en el volumen pulmonar en respuesta a una disfunción de los músculos respiratorios y de otros cambios en la mecánica de la pared torácica, causando una gran disminución de la capacidad residual funcional.

La capacidad residual funcional disminuye un 10-15% luego de una cirugía abdominal inferior, un 30% después de una cirugía abdominal superior, y un 35% después de una toracotomía y resección pulmonar.

Otros factores que disminuyen la capacidad residual funcional incluyen: posición supino, obesidad, ascitis, peritonitis y la anestesia general.

Despúes de la disminución en la capacidad residual funcional, el segundo factor que interviene en favorecer la disfunción pulmonar es el volumen de cierre, o sea el volumen que queda atrapado en las zonas dependientes del pulmón cuando los flujos llegan a cero durante la expiración, ya que las vías aéreas se cierran antes de que el aire alcance la expulsión completa. Los factores que promueven el volumen de cierre son: edad avanzada, tabaquismo, sobrecarga de volumen, broncoespasmo y la presencia de secreción en la vía aérea.

Por estos dos mecanismos se produce un trastorno de la ventilación perfusión que se manifiesta con hipoxemia, y además promueve la acumulación de secreciones, desencadenando inflamación pulmonar y neumonitis, que puede progresar a insuficiencia respiratoria.[2]

El riesgo de morbilidad pulmonar post-operatoria depende de varios factores como son los asociados con la cirugía, y los relacionados con el paciente.

1. Factores de riesgo asociados con la cirugía

Las diferentes cirugías tienen un riesgo determinado de complicaciones pulmonares.

En las cirugías de abdomen superior oscila entre 10-40%, exceptuando la cirugía laparoscópica, que tiene menos dolor y una recuperación más rápida y por lo tanto menos riesgo de complicaciones.[4]

El tiempo quirúrgico es un factor determinante. Las cirugías mayores de tres horas tienen más complicaciones que las de menor tiempo quirúrgico, independientemente del procedimiento.[5]

La técnica anestésica es importante como factor protector, sobre todo cuando se emplean las técnicas conductivas.[6]

Los relajantes musculares de larga acción como el pancuronium favorecen tres veces más las complicaciones pulmonares en comparación con los pacientes en los que se usan relajantes de corta acción en el procedimiento anestésico.[7]

2. Factores de riesgo relacionados con el paciente

A. Fumar:

El riesgo relativo de complicaciones pulmonares entre los fumadores comparado con los no fumadores tiene un rango de 1.4 a 4.3. Es claro que si se suspende el tabaco 8 semanas antes de la intervención, las complicaciones pulmonares se disminuyen con respecto al grupo control como lo demuestra Warner en su estudio (14.5 % vs 33 %); pero si se deja el tabaco en un lapso de tiempo más corto, empeora el prónostico.[8]

B. Estado de salud previo:

Se pueden evaluar todos los índices de riesgo prequirúrgicos para definir morbilidad y mortalidad antes de la cirugía, como ASA, Epstein, Goldman. Independientemente de estos estándares de riesgo, la pobre capacidad de ejercicio predice complicaciones pulmonares en un 79%.[9]

•EPOC:

Todo paciente con esta patología que se va a someter a una cirugía tiene un riesgo relativo entre 2.7 y 4.7% para desarrollar complicaciones pulmonares con respecto a un grupo de pacientes sin EPOC. Las complicaciones están directamente relacionadas al grado de compensación de su enfermedad previo a la cirugía.[3]

•Asma:

Al igual que el paciente con EPOC, el asmático debe llegar a cirugía compensado, es decir, sin síntomas y con un flujo pico en la espirometría mayor del 80% de lo predicho.[10]

La edad y la obesidad se han evaluado pero no hay resultados que puedan clasificarlos como factores de riesgo independientes para complicaciones pulmonares.[3]

Evaluación clínica pre-operatoria

La evaluación clínica se hace enfatizando la historia clínica en el sistema respiratorio. Se interroga sobre intolerancia al ejercicio, tos crónica y disnea inexplicada. En el examen físico hay que resaltar los hallazgos pulmonares positivos como sonidos respiratorios disminuidos, timpanismo, roncus, crépitos y sibilancias, además de características del paciente que indiquen neumopatía crónica como paciente abotagado o delgado y rosado, cianótico, polipneico o taquipneico, dedos en palo de tambor y uñas en vidrio de reloj, entre otros.[11]

Pruebas de función pulmonar pre-operatorias

Se deben hacer a todo paciente candidato a resección pulmonar, a aquellos con historia de tabaquismo o disnea que se van a someter a "*bypass*" coronario o cirugía abdominal superior y a pacientes con disnea inexplicable o con síntomas pulmonares que se van a operar de cabeza, cuello o cirugía de abdomen inferior.[12]

Sin embargo, varios estudios hechos con espirometría no han demostrado que haya mayor riesgo en estos pacientes e igualmente tampoco se sabe exactamente cuáles parámetros son los que puedan afirmar cuáles pacientes tienen riesgo prohibitivo para ser intervenidos.[13]

Los pacientes que se someterán a resección pulmonar se pueden clasificar según el resultado de las pruebas pulmonares como:[12]

1. De bajo riesgo:
   VEF1 > 2 lts
   VVM > 50 % de lo predicho
   VEF1 post-operatorio > 0.8 lt. y 40% de lo predicho
   Ausencia de enfermedad cardíaca.

2. Paciente de alto riesgo:
   PCO2 > 45 mmHg
   PO2 < 50
   VEF1 post-operatorio < 0.7 lts y/o 40% de lo predicho
   Edad > 70 años
   Pobre capacidad de ejercicio.

La gamagrafía cuantitativa con radionúclidos está indicada en enfermedad obstructiva significativa (VEF1 menor de 60 % de lo predicho), obstrucción endobronquial sospechada o conocida, enfermedad hiliar significativa (masa o adenopatía), enfermedad pleural significativa y pacientes con resección pulmonar previa.

Otras pruebas de función pulmonar que pueden solicitarse son el test de esfuerzo, caminando 6 a 12 minutos; subir escalas y un test de ejercicio integrando el sistema cardiopulmonar con análisis del gas espirado.

Como recalcamos anteriormente, el estado funcional clínico es un predictor de resultado post-quirúrgico muy importante que no es remplazado por las pruebas de función pulmonar ni por los índices de riesgo. Todos son complementarios y no excluyentes para hacer una estratificación más fidedigna del riesgo de complicaciones pulmonares.

Índices de riesgo pulmonar

Hay varios índices que predicen morbilidad y mortalidad perioperatoria. El más usado, y que no es específico para complicaciones pulmonares sino para mortalidad perioperatoria, es el ASA (American Society of Anesthesiologists Classification).[11]

El índice de Epstein es una modificación del índice de Goldman. Fue descrito en 1993, y evalúa los siguientes parámetros: obesidad, tabaquismo, tos productiva, roncus, VEF1/CVF de menos de 70% y una PCO2 mayor de 45 mmHg. Si el puntaje es mayor de 4, el paciente tendrá más posibilidades de hacer complicaciones luego de la cirugía de tórax. Este índice no es aplicable a otras cirugías.

ÍNDICE DE RIESGO CARDIOPULMONAR: EPSTEIN			
ÍNDICE DE RIESGO CARDÍACO	PUNTAJE	ÍNDICE DE RIESGO PULMONAR	PUNTAJE
Falla cardíaca	11		
IAM en 6 meses previos	10	Obesidad > 27 kg/m2	1
>5 extrasis. vent/min	7	Tabaquismo	1
Arritmia	7	Tos productiva	1
> 70 años	5	Dificultad respiratoria	1
Estenosis aórtica significativa	3	FEV1/FVC < 70%	1
Mal estado general	3	PaCO2 >45	1
Para obtener el puntaje se suma IRC más IRP			
De 0 – 5 = 1 punto			
De 6-12 = 2 puntos			
De 13-25 = 3 puntos			
> 25 = 4 puntos			

Estrategia para reducción de riesgo de complicaciones pulmonares:

En el manejo multidisciplinario multimodal es muy importante la intervención conjunta y colaborativa para poder atacar todos los frentes modificables y así disminuir el riesgo de complicaciones en el paciente.

Las recomendaciones preo-operatorias son: convencer al paciente de que suspender el tabaco 8 semanas antes de la cirugía es determinante para su bienestar post-quirúrgico; tratar la obstrucción de la vía aérea de pacientes con EPOC; si hay infección respiratoria, administrar antibióticos y aplazar la cirugía; iniciar la educación del paciente acerca de maniobras de expansión pulmonar.[3]

Las recomendaciones intraoperatorias son: todo el equipo quirúrgico debe estar presente con todos los insumos necesarios para la cirugía y un plan definido; limitar la duración de la cirugía a menos de 3 horas; ojalá utilizar anestesia espinal o epidural; evitar el uso de pancuronio como relajante muscular; usar procedimientos laparoscópicos cuando sea posible y sustituir procedimientos ambiciosos para cirugía abdominal cuando sea posible.[3]

Las recomendaciones para el post-operatorio son: usar ejercicios de respiración profunda o espirometría incentiva; usar presión continua de la vía aérea; usar analgesia epidural y el bloqueo de nervios intercostales.[3]

Con esta revisión se pretende introducir el manejo multimodal en todo paciente que requiere una intervención con el fin de mejorar los resultados tanto de morbilidad y mortalidad, y así hacer un uso adecuado de los recursos de salud en el mundo.

Bibliografía

1. *Wightman JA. A prospective survey of the incidence of postoperative pulmonary complications. Br J Surg 1968; 55: 85 -91.*
2. *Ferguson M. Preoperative assessment of pulmonary risk. CHEST 1999; 115: 58S-63S.*
3. *Smetana G. Preoperative pulmonary evaluation. NEJM 1999; 340 (12) 937-944.*
4. *Brooks-brunn JA. Predictors of postoperative pulmonary complications following abdominal surgery. CHEST 1997; 111: 564-571.*
5. *Kroenke K, Lawrence VA, Theroux JF, et al. Operative risk in patients with severe obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 1992; 152: 967-971.*
6. *Christoperson R, Beattie C, Frank SM, et al. Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. Anesthesiology 1993; 79: 422-434.*
7. *Berg H, Viby-Mongensen J, Roed J, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperatory pulmonary complications: a prospective rabdomized and blinded study of postoperatory pulmonary complications after atracurium, vecuronium, and pancuronium. Acta Anesthesiol Scand 1997; 41: 1095-1103.*
8. *Warner MA, Offord KP, Warner ME, et al. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: a blinded prospective study of coronary artery bypass patients. Mayo Clin proc 1989: 64: 609-616.*
9. *Gerson MC, Hurst JM, Hertzberg Vs, et al. Prediction of cardiac and pulmonary complications related to elective abdominal and thoracic no cardiac surgery in geriatric patients. Am J Med 1990: 88; 101-107.*
10. *Warner DO, Warner MA, Barnes RD, et al. Perioperatory pulmonary complications in patients with asma. Anesthesiology 1996; 85: 460-467.*
11. *Fleisher L. Preoperative evaluation. Clinical Anesthesia. Edited by Paul G Barash et al. Lippincott-Raven publishers, Philadelphia 1996. 443-459.*
12. *Reilly J. Evidence Based preoperative evaluation of candidates for thoracotomy. CHEST 1999; 116: 474S-476S.*
13. *Doyle R. Assessing and modifying the risk of postoperative pulmonary complications. CHEST 1999; 115: 77S-81S.*
14. *Ruppel G. Manual of pulmonary function testing. 5° edition. 1991 mosby year book. St Louis.*

ENFOQUE ANESTÉSICO DEL PACIENTE CON BAJA FRACCIÓN DE EYECCIÓN

Hernán Castro, MD.

Introducción

La falla cardíaca avanzada es un reto para el médico, por ser una entidad incapacitante con un mal pronóstico si no es intervenida adecuadamente. El pronóstico en la falla cardíaca crónica es pobre; la supervivencia a un año en los pacientes severamente enfermos se aproxima al 50%[1]. Además es tratada frecuentemente con terapia médica convencional muchas veces inapropiada. Se acompaña de síntomas intolerables como la fatiga con el mínimo esfuerzo o la disnea, que afectan severamente la calidad de vida. En nuestro medio la gran mayoría de pacientes con baja fracción de eyección sólo pueden ser tratados médicamente y en pocos casos pueden ser candidatos para transplante cardíaco. Es casi imposible pensar en dispositivos de asistencia ventricular como puente antes de un transplante. Sólo quedan como opciones reales la cardiomioplastia de reducción y el remodelamiento ventricular. No existe aún la infraestructura para disponer de programas bien estructurados donde se haga un manejo multidisciplinario al paciente con falla cardíaca terminal[2].

Esta revisión es una aproximación anestésica para este grupo específico de pacientes y evalúa el estado del arte en el manejo de la falla cardíaca y la preparación pre, intra y post-operatoria. Además se describe el protocolo de manejo de nuestra institución basado en el enfoque de preservar la anatomía de la cavidad ventricular, conservando la estructura subvalvular del aparato mitral en los pacientes con baja fracción de expulsión.

Evaluación pre-operatoria: aproximación al problema

La comprensión de la fisiopatología de la cardiomiopatía dilatada y la falla cardíaca crónica (CHF) se ha incrementado sustancialmente en años recientes. Sin embargo, las opciones terapéuticas son aún sub-óptimas.

Una variedad de estrategias de tratamiento ha logrado tener un impacto positivo en los síntomas y el pronóstico de la CHF. Estos incluyen: educación intensiva, vigilancia y seguimiento, y opciones médicas y quirúrgicas avanzadas. (Tabla 1)

El tratamiento convencional de la CHF ha sido extensamente estudiado y va más allá de los objetivos de esta revisión.[2] Nos enfocaremos en la falla cardíaca avanzada.

Estrategias generales en la falla cardíaca avanzada

La evaluación de los pacientes con falla cardíaca avanzada en nuestro medio incluye usualmente:

Identificación de las causas potencialmente reversibles de la cardiomiopatía

Identificación de factores que pueden precipitar exacerbaciones de la CHF

Consideración cuidadosa de la mejor opción quirúrgica.

Sigue siendo el objetivo de tratamiento en la falla cardíaca avanzada el poder lograr al menos uno de los siguientes: Supervivencia, calidad de vida y prevención en la progresión de la enfermedad. Sin embargo, una vez que la falla cardíaca se encuentra en estadio

No farmacológica	Educación intensiva acerca de la medicación, técnicas de monitoreo, dieta y rehabilitación cardíaca Seguimiento médico y de enfermería Identificación de los factores descompensadores
Médica	Tratamiento de las arritmias Terapia inotrópica intermitente: Poco usada en nuestro medio Ajuste hemodinámico en UCI: Vasodilatadores y diuréticos Drogas experimentales: Bloqueadores del calcio, betabloqueadores, sensibilizadores del calcio, hormona tiroidea, hormona del crecimiento, péptido natriurético cerebral, inhibidores de fosfodiesterasa.
Quirúrgica	Revascularización coronaria de alto riesgo Transplante cardíaco: ¿Solución definitiva??? Dispositivos de asistencia ventricular izquierda: En nuestro medio, por costos, sólo disponemos de "biopump" (centrífuga) Procedimientos experimentales alternativos: Xenotransplante, dispositivos de asistencia ventricular permanentes, cardiomioplastia, remodelamiento ventricular

Tabla1. Estrategias terapéuticas en la falla cardíaca avanzada

avanzado la mejoría de los síntomas representa el punto final y es en sí un determinante mayor de la calidad de vida[3]. Aunque algunas terapias farmacológicas mejoran los síntomas, empeoran la supervivencia[4, 5 y 6]. La severidad de los síntomas determinados por la New York Heart Association, continúa como uno de los mejores índices de pronóstico en los pacientes que reciben IECAs , digoxina y diuréticos[7].

Las exacerbaciones de la CHF frecuentemente dependen de factores precipitantes reversibles (Tabla 2). A menos que no sean identificados y tratados pueden llevar a descompensación recurrente de la CHF. Por ejemplo el embarazo, la anemia y el hipertiroidismo incrementan las demandas de oxígeno y causan descompensación. Eventos cardíacos como las arritmias, la isquemia miocárdica y la embolia pulmonar pueden ser factores descompensadores. El tratamiento de las arritmias en la CHF está dirigido a prevenir la muerte súbita. Sin embargo, una arritmia intermitente puede empeorar también los síntomas si ocurre con la suficiente frecuencia para comprometer el gasto cardíaco. El tratamiento con marcapasos para las bradiarritmias, o con medicación (frecuentemente amiodarona) para recuperar el ritmo sinusal o para reducir la ectopia ventricular compleja, pueden mejorar la perfusión general y disminuir los índices de descompensación.

Las consideraciones con respecto a la mejor opción de manejo quirúrgico van más allá de esta revisión. Lo que sí está claro en la literatura actual es qué pacientes se benefician de un transplante. Sin embargo, por razones obvias, no todos nuestros pacientes pueden estar en este grupo, y más aún, no está claro si el transplante es la mejor opción a largo plazo.[20]

En el manejo médico, una de las opciones es la terapia de ajuste en unidad de cuidados intensivos de la falla cardíaca avanzada, la cual se ha extrapolado en el manejo preoperatorio de este subgrupo de pacientes, que se caracterizan por tener clase funcional IV secundaria a congestión sistémica, con elevadas presiones de llenado tanto del corazón derecho como del izquierdo, además de otras características deletéreas como la caquexia, la activación del sistema simpático y los desórdenes en los patrones del sueño. [8, 9, 10]

Para mejorar la sintomatología se requiere reducir las elevadas presiones de llenado. Como estándar se tiene a la presión capilar en cuña y la presión auricular derecha, que además son índices pronósticos. [11, 12, 13]

Al llevar estas dos variables hemodinámicas a niveles normales o cerca de lo normal (15-18 mmHg), se ha mejorado dramáticamente el gasto cardíaco[14]. Este beneficio en gran parte se debe a la reducción del orificio mitral regurgitante, reflejándose en una disminución de los requerimientos de oxígeno miocárdico, una mejor perfusión coronaria y una disminución en la activación neurohormonal. [15, 16, 17]

Para efectos de manejo clínico se han descrito cuatro perfiles hemodinámicos basados en la evidencia de congestión en reposo y/o hipoperfusión. Todas las estrategias finalmente tratan

Aumento del gasto cardíaco	Anemia Hipertiroidismo Infección Embarazo
Eventos cardiovasculares	Arritmias Isquemia miocárdica Embolismo pulmonar
Medicamentos concomitantes	Retención de sodio: AINES, esteroides, antibióticos Inotrópicos negativos: antiarrítmicos, bloqueadores del calcio, alcohol, antidepresivos tricíclicos.
No evaluables	Dieta Restricción hídrica Régimen terapéutico

Tabla 2. Factores precipitantes para la descompensación de la CHF

de disminuir las presiones de fin de diástole a pesar de ser ésta una función complicada derivada del volumen circulante, la impedancia a la eyección ventricular, la regurgitación valvular, la isquemia miocárdica existente y el drenaje venoso coronario. Todos estos factores se ven influenciados por los tratamientos que cambien las condiciones de precarga, postcarga y el estado inotrópico.

En este punto la intervención farmacológica con monitoría hemodinámica (catéter de arteria pulmonar+línea arterial) se hace entendible a la luz del paciente clasificado ya clínica y hemodinámicamente que va ser sometido a uno de los eventos que mayor respuesta genera en todos los sistemas biológicos humanos como es la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (Figura 1). (Adaptado de Stevenson L.W. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. Eur J. Heart Fai-lure.1999; 1:251-257)

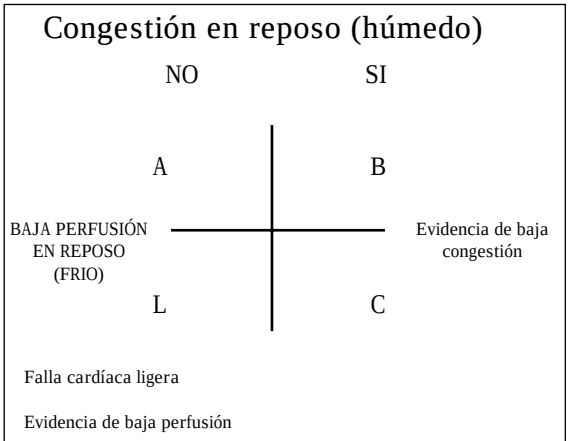


Figura 1. Descripción de los cuatro perfiles hemodinámicos basados en la evidencia de la congestión en reposo y/o hipoperfusión. La mayoría de los pacientes en B (húmedos y calientes) requieren únicamente diuresis en adición a su tratamiento usual de IECAS y digoxina. Los pacientes C (fríos y húmedos) en general no pueden ser efectivamente secados hasta que no sean calentados, usualmente con vasodilatación monitorizada, y ocasionalmente requieren terapia inotrópica. Los pacientes L (fríos y secos) son clasificados como con bajo gasto cardíaco sin congestión, generalmente con un buen estado funcional en reposo, pero no tienen reserva cardíaca o capacidad de ejercicio. Se ajustan difícilmente con la terapia oral, aunque el tratamiento con betabloqueadores crónicamente, cuando son tolerados, o con amiodarona en algunos casos, mejora su estadio funcional después de varios meses.

La terapia de ajuste en la falla cardíaca avanzada ha demostrado claros beneficios tanto en el manejo agudo como crónico de estos pacientes. El protocolo para ajustar preoperatoriamente los pacientes con baja fracción de eyección antes de ser sometidos a cirugía cardíaca en nuestro servicio, se define así: [18,19,20]

1. Ingreso a la UCI Cardiotorácica 24 a 36 horas previas a la cirugía.
2. Laboratorio hematológico, endocrino, renal, hepático, nutricional, pulmonar.
   a. Vitamina K 10mg IV por 3 dosis
3. Evaluación preanestésica: Definir si requiere evaluación por nefrólogo, neurólogo.
4. Anticoagulación con heparina.
5. Monitoría Invasiva: Catéter de arteria pulmonar, línea arterial.
   a. Medición de parámetros hemodinámicos basales
   b. Evaluación de los parámetros de disfunción sistólica y diastólica por ecocardiografía
6. Disminuir los reservorios de volumen (anasarca y ascitis) si es posible.
7. Iniciar inodilatadores: Milrinone. Sin bolo de carga, buscando:
   a. Disminuir la presión capilar en cuña

<16 mmHg si es posible

b. Mantener presión auricular derecha <8 mmHg

c. Mantener unas resistencias vasculares sistémicas de 1.000-1.200 d.s.cm-5

d. Mantener la presión sistólica >80 mmHg

e. Lograr un índice cardíaco ≥ 2.2 L./ min /m^2

f. Disminuir la hipertensión pulmonar dentro de 25-30% de los límites basales

8. Titular los vasodilatadores orales o venosos si son necesarios.

   a. Combinación captopril/dinitrato de isosorbide

   b. Rara vez utilizamos nitroprusiato debido al perfil vasodilatador del milrinone

9. Mantener los niveles de digoxina menores de 1.2 ng/ml.
10. Solución polarizante a 40cc/hora.
11. Terapia respiratoria incentiva.
12. Dopamina a 1.75mcg/k/min.
13. Hormona tiroidea vía oral 50mcg/día (Levotirixina) por tres dosis.
14. Soporte con balón de contrapulsación aórtica en casos seleccionados.
15. Ajustar el tratamiento antiarrítmico y definir el uso de amiodarona preoperatoriamente.
16. Evaluar el marcapasos o el cardiodesfibrilador implantable por electrofisiología.

Manejo intraoperativo

El manejo intraoperatorio busca mantener los mismos objetivos de estabilidad hemodinámica obtenidos pre-operatoriamente. Aquí las variables hemodinámicas se ajustan según el momento quirúrgico.

Frecuencia cardíaca

Esta es un determinante crítico de toda la función cardíaca debido a que establece el período de tiempo para la sístole y la diástole, determinando en parte el llenado ventricular (duración de la diástole) y la contractilidad.[21]

Precarga

Las alteraciones que se pueden observar para efectos prácticos son hipovolemia ventricular con distensibilidad normal, hipervolemia ventricular e hipovolemia ventricular con distensibilidad reducida (más rígido). Para efectos de manejo clínico la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (LVEDP) o su equivalente, la presión capilar pulmonar en cuña (PCWP), se utilizan para evaluar la precarga.

Intraoperatoriamente, la hipovolemia ventricular es la causa más común de las alteraciones en la precarga. Consideraciones especiales en el grupo de pacientes con baja fracción de eyección incluyen: Aumento de la capacitancia venosa con anestésicos o vasodilatadores, PEEP, hipertensión pulmonar aguda y la falla univentricular.

La hipervolemia ventricular debe evitarse en el grupo de pacientes con falla cardíaca terminal. Sería un fracaso todo el manejo de ajuste preoperatorio si el paciente llega nuevamente al quirófano con presiones de llenado altas: además de aumentar el estrés de pared, desencadenaría una falla aguda o lo que es aun peor, una entrada a circulación extracorpórea en falla cardíaca cuyos resultados serían sombríos.

El catéter de arteria pulmonar, más que diagnosticar el grado de disfunción sistólica (definida como una disminución en la fuerza y veloci-

dad de la contracción muscular) o diastólica (definida como un incremento en la impedancia al llenado ventricular), sirve intraoperatoriamente para monitorizar las tendencias que correlacionan los cambios del volumen latido con los cambios de la presión ventricular en respuesta a los cambios de volumen, permitiendo diferenciar pacientes con presiones de llenado altas secundarias a disfunción sistólica o diastólica y, como se mencionó anteriormente, una mala interpretación de estas tendencias conduce a malos resultados.[22]

Postcarga

Las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares son las medidas para efectos prácticos que se pueden derivar como postcarga para el ventrículo izquierdo y derecho. La impedancia aórtica y la postcarga ventricular, aunque pueden estimarse, no son de utilidad práctica en el quirófano.

Universalmente se utilizan las medidas de resistencias pulmonares y sistémicas mencionadas, derivando conductas de tratamiento a partir de éstas. Los pacientes con baja fracción de eyección usualmente en condiciones basales mantienen una postcarga elevada. La modulación por la anestesia general, las dosis altas de opiáceos, el manejo metabólico y la respuesta al recalentamiento post circulación extracorpórea (CPB) hacen que frecuentemente sea más fácil manejar la postcarga en estos pacientes. Sin embargo en aquellos que se acompañan de hipertensión pulmonar se debe estar atento, ya que frecuentemente en la salida de CPB puede presentarse una falla derecha aguda. De ahí otra de las ventajas de utilizar milrinone preoperatoriamente. La explicación es simple: el ventrículo derecho es muy sensible a la impedancia ofrecida por la vasculatura pulmonar.[23]

Contractilidad

El desarrollo de la disfunción contráctil durante la cirugía cardíaca en este grupo de pacientes es un evento post-CPB frecuente. Básicamente las causas pueden ser: el aturdimiento miocárdico post-reperfusión y la isquemia, eventos que en mayor o menor grado hablan de la protección miocárdica durante la CPB. Las medidas que garantiza una buena protección son varias. Pero a pesar de mantener una buena presión de perfusión durante el CPB, la cardioplegia anterógrada y retrógrada, la temperatura óptima, un manejo metabólico adecuado y el uso de solución polarizante pre-opearatoria, no son garantía para la presentación de este evento el cual, en el grupo de pacientes con baja fracción de eyección, puede ser el principio del fin.[24]

El protocolo de manejo intraoperatorio de nuestro servicio incluye:

1. Suspender la heparina 4 horas antes de cirugía.
2. Continuar con los goteos de milrinone, solución polarizante, vasodilatadores y dopamina durante la inducción y el CPB. La solución polarizante se continúa hasta 1 hora post-salida de CPB.
3. En los pacientes con marcapasos o cardiodesfibrilador, avisar al servicio de electrofisiología para decidir la programación en la salida de circulación extracorpórea.
4. Monitoría completa en pacientes ASA IV, además de ecocardiografía transesofágica.

5. Protocolo de antifibrinolítico ciclokapron 3 gm antes de la esternotomía.
6. Protocolo de aprotinina.
7. CPB con “biopump” y circuito primado con heparina y albúmina al 20%.
8. Cardioplegia sanguínea anterógrada intermitente y retrógrada continua.
9. Hemofiltración modificada en todos los pacientes hasta un máximo de 70% del volumen de primado total.
10. Mantener una hemoglobina superior a 9gm/dL y Hto >29.
11. Estrategia de alfa-stat para el manejo metabólico.
12. Recalentar hasta 38°C.
13. Corregir los electrolitos 5 minutos antes del despinzamiento.
14. Aminofilina, magnesio, amiodarona (opcional), lidocaína 100 mg y bolo de inodilatador (opcional) antes de la reperfusión.
15. Corregir glicemia >350mg/dL.
16. Electrodos epicárdicos auriculares y ventriculares.
17. Línea de aurícula izquierda en caso de falla aguda ventricular derecha.
18. Protamina en relación 1:1.3 por vía periférica.
19. Pruebas de coagulación completas 5 minutos después de terminada la protamina.

a. Definir transfusión de productos sanguíneos según resultados.

20. Continuar con la aprotinina hasta 1 hora después de la salida de CPB.
21. Ventilación mecánica en las primeras 8 horas post CPB.

    a. Definir según Protocolo de Fast-Track proceso de extubación.

Manejo post-operatorio

Las complicaciones más frecuentes en este grupo de pacientes post CPB son: la falla ventricular izquierda, derecha o combinadas, la disfunción hematológica, la insuficiencia renal aguda y los eventos neurológicos. La recuperación de estos eventos generalmente ocurre en las primeras 8 a 24 horas post-quirúrgicas.[25]

Desgraciadamente, la mortalidad de estos pacientes continúa siendo alta (hasta un 15% perioperatoriamente) y la sobrevida a 1 y 2 años entre 78% y 68% respectivamente, [26, 27] lo que indica que este tipo de cirugías es una alternativa más, pero no la solución definitiva a un problema complejo.

Los resultados obtenidos en nuestro servicio basados en el principio fisiológico de reacomodar la geometría del ventrículo izquierdo al preservar y reposicionar el aparato subvalvular mitral han sido muy buenos para este grupo de pacientes.[28, 29] Aunque es la aplicación moderna de una técnica antigua, para la población de pacientes con falla cardíaca terminal que tienen en el transplante cardíaco más que una solución una utopía, es una excelente opción de tratamiento.

El manejo post-operatorio inmediato en este grupo de pacientes está dirigido básicamente a controlar la respuesta al CPB, objetivo que se ha logrado con las técnicas de ahorro sanguíneo (aprotinina, ácido tranexámico). El soporte inotrópico está garantizado con el inodilatador, pero frecuentemente la respuesta vasodilatadora al CPB requiere añadir un medicamento con efectos sobre la RVS. Esta intervención terapéutica se logra con la adición de una catecolamina, por lo general adrenalina. La combi-

nación de estos medicamentos puede en teoría evitar los efectos adversos dependientes de la dosis de cada agente individual, siendo muy útil además en falla cardíaca derecha.[18]

El enfoque de manejo de la disfunción cardíaca es igual al descrito anteriormente durante el intraoperatorio. Mencionaremos algunos aspectos con respecto a un evento que requiere especial atención por lo frecuente, sobre todo en los pacientes con hipertensión pulmonar, como es la falla cardíaca derecha.

Por lo general la falla derecha es el resultado de la falla del ventrículo izquierdo. Las técnicas de preservación durante el CPB son ideales en el ventrículo izquierdo, pero no ofrecen la protección ideal al ventrículo derecho, debido a que la pared ventricular derecha es más delgada y más expuesta a la temperatura atmosférica y corporal. Así, la solución cardioplégica vía seno coronario (retrógrada) puede no alcanzar partes del ventrículo derecho, debido a la posición de la cánula de cardioplegia con relación a la salida del flujo venoso de esta cámara y debido a que las venas de Tebesio no drenan dentro del seno coronario.[30] Esta disfunción es más severa si se acompaña de enfermedad coronaria derecha.[31]

Aumento de la precarga Volumen, vasopresores, elevación de las piernas (PVC/PCWP<1) Disminuir presión pericárdica: tórax abierto, evitar taponamiento Ritmo sinusal: Garantizar la sístole auricular: marcapasos DDDR, AAI
Reducción de la post-carga Nitroglicerina Inodilatadores Óxido nítrico Prostaglandina PGI2 nebulizada PGE1 IV + norepinefrina por línea izquierda
Soporte inotrópico Inodilatadores Isoproterenol: Considerar riesgo / beneficio en pacientes con GC fijo Dobutamina Norepinefrina
Manejo ventilatorio Disminuir la presión intratorácica: Vt <7ml/kg o PEEP <8cmH2O Atenuar la vasoconstricción pulmonar hipóxica (FIO2 altos) Evitar acidosis respiratoria: PaCO2 30-35 mmHg: sedación con fentanyl –Midazolam
Soporte mecánico BCIAo

Tabla 3. Aproximaciones de tratamiento en la falla cardíaca derecha

Aunque la depresión de la fracción de eyección es compensada por el aumento de la precarga, la fracción de eyección del ventrículo derecho no puede ser mantenida si hay disminución en la presión de perfusión coronaria o la impedancia a la eyección está aumentada. Las estrategias de manejo se enumeran en la Tabla 3.

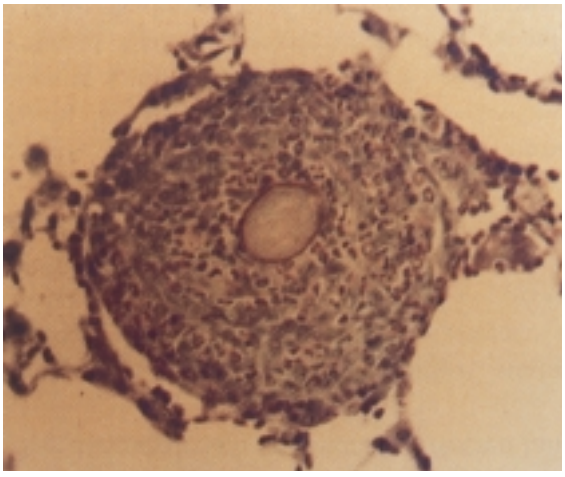
Finalmente, al revisar la literatura y con la experiencia en nuestros pacientes tanto en la técnica quirúrgica descrita como el protocolo de manejo, consideramos que para nuestro medio ésta es una alternativa real, costo efectiva y con un pronóstico y una sobrevida aceptables.

Bibliografía

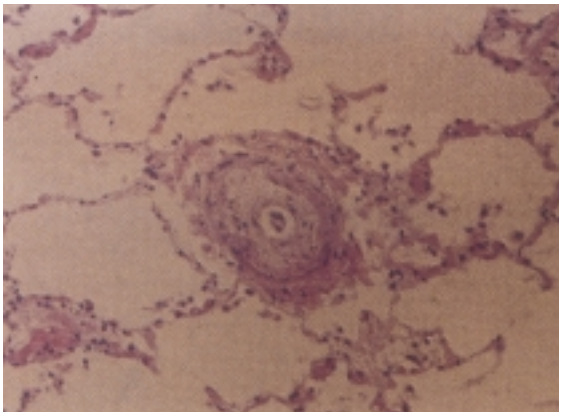
1. *The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. N. Engl J Med. 1987; 316: 1429-1435.*
2. *ACC/AHA Task Force. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Circulation. 1995; 92: 2764-2784.*
3. *Stevenson L.W. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. Eur J heart Failure. 1999; 1: 251-257.*
4. *Massie B.M., et al. Can further benefit be achieved by adding flosequinan to patients with congestive heart failure who remain symptomatic on diuretic, digoxin, and ACE? Circulation. 1993; 88: 492-501.*
5. *The Vesnarinone Trial Investigators, Conh J.N., et al. A dose dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. N Engl J Med. 1998, 339: 1810-1816.*
6. *Stevenson L. W. Intropic therapy for heart failure. N Engl J Med. 1998; 339: 1848-1850.*
7. *SOLV Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991; 325: 293-302.*
8. *Carr J. S., et al. Prevalence and hemodynamic correlates of malnutrition in severe heart failure. Am J Cardiol 1989; 63: 709-713.*
9. *Kaye D. M., et al. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. J Am Coll Cardio 1994; 23: 570-578.*
10. *Naughton M. T. et al. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. Am J Resp Crit Care Med. 1995; 151: 92-97.*
11. *Stevenson L. W. et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction <20%. Am J Cardiol. 1990; 66:1348-1354.*
12. *Campana G. et al. Predictors of prognosis in patients awaiting heart transplantation. J Heart Lung Trans 1993; 12: 756-765.*
13. *Stevenson W. G. et al. Improving survival for patients with advanced heart failure: a study of 737 patients. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1417-1423.*
14. *Stevenson L. W. et al. Maintenance of cardiac output with normal filling pressures in dilated heart failure. Circulation 1986; 74: 1303-1308.*
15. *Rosario L. B., et al. The mechanism of reduction in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment: importance of reduction in regurgitant orifice size. J Am Coll Cariol 1998; 32: 1819-1824.*
16. *Hamilton M. A. et al. Sustained Reduction in valvular regurgitation and atrial volumes with tailored vsodilator therapy in advanced congestive heart failure. Am J Cardiol 1991; 67: 259-263.*
17. *Jhonson W. et al. Neurohormonal activation rapidly*

decreases after intravenous vasodilator therapy in heart failure. Circulation 1998, Suppl II: 780-

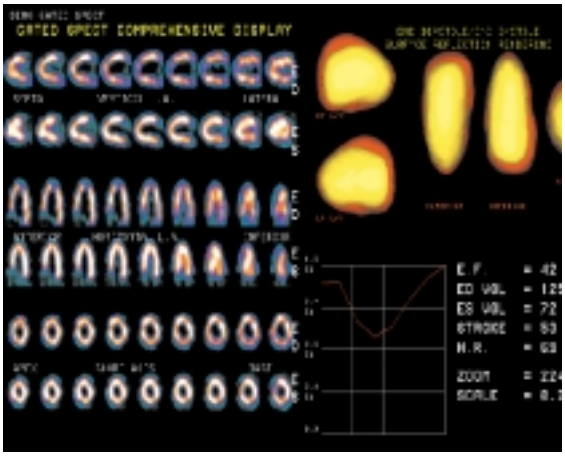
18. *Mitshuito K. et al. The effects of milrinone on hemodynamics and left ventricular function after emergence from cardiopulmonary bypass. Anesthesia & Analgesia 1997; 85: 16-22.*
19. *Konstand M. A. et al. Short term use of intravenous milrinone for heart failure. Am J Cardiol 1995; 75: 822-826.*
20. *Poole-Wilson P. A., et al. Heart failure: Scientific principles and clinical practice. New York. Churchill Livingstone. 1997.*
21. *Maughan W. L. et al. Effect of heart rate on the canine end-systolic pressure-volume relationship. Circulation 1985; 72: 654.*
22. *Gasasch W. H. et al. Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. Am J Cardiol. 1976; 38: 645.*
23. *Santamore W. P. The right heart: physiology, assessment, and clinical importance. Prog Cardio Dis 1998; 40: 287-369.*
24. *Wright E. M. et al. Clinical and hemodynamic effects of milrinone in the treatment of low cardiac otuput after cardiac surgery. Br J Anaesth 1991; 67: 585-590.*
25. *Reduto L. A. et al. Sequential postoperative assessment of left ventricular performance with gated cardiac blood pool imaging following CABG surgery. Am Heart J. 1981; 101-59.*
26. *Lee T. H. et al. Impact of ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. Am J Cardiol 1993; 72: 672-676.*
27. *Vincens J. J. et al. long-term outcome of cardiac surgery in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension. Circulation 995; 92-137.*
28. *Lillehei CW, Levy JM, Bonnabeau RC. Mitral valve replacement with preservation of the papillary muscles and chordaae tendineae. J Thorac Cardiovasc Surg 1964; 47: 532-543.*
29. *Shigehito Miki, MD, Kenji Kusuhara, MD, Yuichi Ueda, MD, Masashi Komeda, MD, Yutaka Ohkita, MD, and Takahumi Tahata, MD. Mitral valve replacement with preservation of chordae tendineae and papillary muscles. The Annals of Thoracic Surgery, 1988: 4:1.*
30. *Hayashida N. et al. Adequate distribution of warm cardioplegic solution. J Cardiovasc Med. 1980; 5: 499.*
31. *Boldt J. et al. Revascularization of the right coronary artery: influence on thermodilution right ventricular ejection fraction. J Cardiothorac Anesth. 1988; 2: 140.*



1. Esquistosomiasis

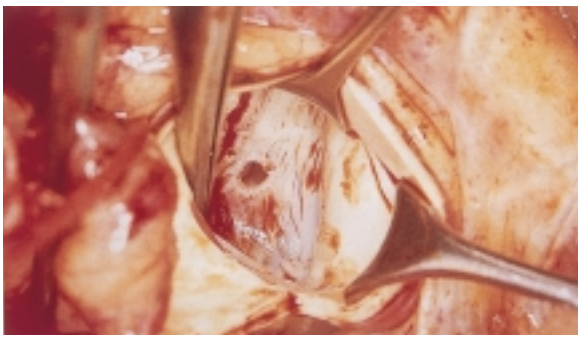


2. Escleroderma

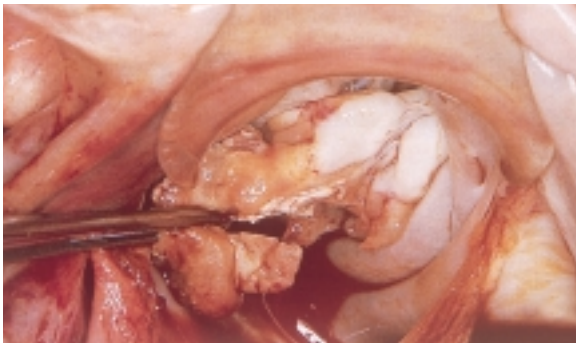


3. Prueba de estrés con ^{99m}Tc-MIBI GATED SPECT con acinesia anteroapical, hipoperfusión anteroapical en el estrés. Fracción de eyección=42%

4. Válvula aórtica trivalva normal



5. Perforación valvular secundaria a endocarditis (secuela)



6. Endocarditis infecciosa activa